

Aus dem Institut: Albrecht Kossel Institut Rostock

Direktor Prof. Dr. med. A. Rolfs

**Beschreibung und Vergleich der weltweit größten Kohorte
mit Pantothenatkinase-assoziiierter Neurodegeneration.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Alexander Schulz
Geb. am 24.11.1986 in Heidelberg

Rostock, 2018

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger

Referent: Prof. Dr. med. Arndt Rolfs

Gutachter:

Prof. Dr. med. Arndt Rolfs
Zentrum für Nervenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. med. Christine Klein
Institut für Neurogenetik, Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck

Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt,
Institut für Biostatistik und Informatik der Medizin und Altersforschung,
Universitätsmedizin Rostock

Jahr der Einreichung 2018

Jahr der Verteidigung 2020

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
1.1 Die NBIAs	8
1.2 Die NBIA-1, Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration und ihre Bedeutung in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht	10
1.3 Die Pantothenatkinase	10
1.4 Der Globus pallidus und die Substantia nigra	11
1.5 Typische und untypische Formen der PKAN	11
1.6 Klinik, klinische Hauptmanifestationen	12
1.6.1 Klinischer Verlauf	13
1.6.2 Differentialdiagnosen	14
1.6.3 Dystone Bewegungsstörungen	14
1.6.4 Kognitive Retardierung und Demenz	15
1.6.5 Retinopathia pigmentosa	15
1.7 Genetik	16
1.7.2 Mutationen	16
1.8 Epidemiologie	17
1.9 Diagnostik	17
1.9.1 Mutationsanalyse	18
1.9.2 Zerebrale Bildgebung	18
1.9.3 Klinische Merkmale	19
1.9.4 Histopathologie	19
1.10 Therapie	20
2. AUFGABEN / ZIELSTELLUNG	23
2.1 Ausgangslage zu Beginn	23
2.2 Zielsetzung der Arbeit	23
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 Auswahl der Patienten	24
3.1.1 Die Kohorte in Cabral	24
3.1.2 Die Kontrollkohorte aus der Literaturrecherche	24
3.2 Evaluation von Dystonieerkrankungen	25
3.2.1 Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale	25

3.2.2 Muskelkraft nach MRC	27
3.2.3 Standardisiertes Videoprotokoll der klinischen Untersuchung	27
3.3 Mutationsanalyse	28
3.4 HGMD	28
3.5 Literaturrecherche	28
4. ERGEBNISSE	30
4.1 Die untersuchte Kohorte aus Cabral	30
4.1.1 Die Familien in den Stammbäumen	32
4.1.2 Die erste Untersuchung 2007	32
4.1.2.1 Klinisches Protokoll	33
4.1.3 Die Kohorte von 2010	35
4.1.3.1 Körperlichen Untersuchung	37
4.1.3.2 BFMRDS	38
4.1.3.3 Molekulargenetische Untersuchung und randomisierte Kontrollgruppe	42
4.1.4 Exemplarische Darstellung der Familien	44
4.1.4.1 Familie 1	44
4.1.4.2 Familie 10	50
4.1.4.3 Familie 3 und 7	51
4.1.4.4 Familie 11	52
4.2 Die Literaturrecherche	52
4.2.1 Symptome	55
4.2.2 Scores	57
4.2.3 Mutationen	58
4.3 Vergleich der Literaturrecherche mit der Cabral-Kohorte	60
5. DISKUSSION	64
5.1 Vergleich der Untersuchungen von 2007 zu 2010	64
5.1.1 Der Vergleich im Verlauf anhand des BFMDRS	65
5.1.2 Vergleich in der Beispielfamilie 1	66
5.2 Die Notwendigkeit der Humangenetischen Beratung	68
5.2.1 Die Ausprägung der c.680A>G-Mutation	69
5.2.2 Das Risiko von Verwandtschaftsehen	70
5.2.3 Die residuale Aktivität der Pantothenatkinase in der c.680A>G-Mutation	73
5.2.4 Schlussfolgerungen zur humangenetischen Beratung in Cabral	73
5.3 Unterschiede der Cabral-Kohorte zur Literaturrecherche	76
5.3.1 Die c.680A>G-Mutation in Pakistan	78
6. ZUSAMMENFASSUNG	80
7. THESEN	81
8. LITERATURVERZEICHNIS	82

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	91
10. TABELLENVERZEICHNIS	93
11. ANHANG	94
11.1 Bildbeilagen	94
11.1.1 Patientenbilder Familie 1	94
11.1.2 Karte der Dominikanischen Republik	101
11.1.3 Beilagen weiterer Abbildungen	102
11.2 Differentialdiagnosen zur PKAN	103
11.3 Vorlage des standardisierten Videoprotokolls der Untersuchungen von 2010	105
11.4 Vorlagen der Items des BFMDRS	107
CURRICULUM VITAE	109
DANKSAGUNG	110

Abkürzungsverzeichnis

a – anno (lat. = Jahr)

AS – Aminosäure

BFMDRS – Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale

BTX – Botulinumtoxin

CoPAN – COASY Protein-Associated Neurodegeneration

DBS – Deep brain stimulation

del – Deletion

DNA – Desoxyribonukleinsäure (engl.: -acid)

dup – Duplikation

HARP – (Hypoprebetalipoproteinemie, Acanthocytosis, Retinitis pigmentosa, pallidale Degeneration)

HGMD – Human Gene Mutation Database

ins – Insertion

IQR – Interquartalsbreite (interquartile range)

Max – maximale Ausprägung

Min – minimale Ausprägung

MRC – Medical research council

MRT – Magnetresonanztomographie

N – die Größe der Grundgesamtheit

n – die Anzahl der Merkmalsausprägungen

NBIA – Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn

PANK2 – Pantothenatkinase 2

PCR – Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)

PKAN – Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration

PLAN – PLA2G6-assoziierte Neurodegeneration

1. Einleitung

Die Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN) ist eine Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (engl. Neurodegeneration with brain iron accumulation [NBIA]). Die PKAN ist eine seltene vererbte Erkrankung der Basalganglien. Die Erkrankung bricht meist schon im frühen Kindheitsalter aus und hat einen progredienten Verlauf. Die Betroffenen zeigen Bewegungsstörungen der Beine, Arme und später auch des ganzen Körpers. Manche Patienten erblinden, und fast alle entwickeln im Verlauf eine Demenz. Die Erkrankung ist bisher nicht heilbar, und die Therapie ist rein symptomatisch. Je nach Schwere der Erkrankung versterben die meisten Betroffenen nach zehn bis fünfzehn Jahren, manche Betroffenen überleben jedoch auch einige Jahrzehnte.

Die Erkrankung wurde 1922 durch Julius Hallervorden und Hugo Spatz erstmals beschrieben. Sie entdeckten bei fünf betroffenen Schwestern eine einheitliche Neurodegeneration mit Sprachschwierigkeiten und progressiver Demenz. Autopsien der früh verstorbenen Geschwister zeigten braune Verfärbungen im Bereich des Globus pallidus und der Substantia nigra. In Gedenken an die beiden Erstbeschreiber wurde die Erkrankung zunächst auf „Hallervorden-Spatz-Krankheit“ getauft. Diese Bezeichnung ist heutzutage jedoch obsolet. Julius Hallervorden und Hugo Spatz waren zwischen 1933 und 1945 am Euthanasie-Programm der Tötungsanstalt in Brandenburg-Görden beteiligt (van Craenenbroeck et al. 2010). Zunächst wurden alle NBIAs als eine Erkrankung mit unterschiedlichen Ausprägungen gleichgesetzt. Erst mit der Entschlüsselung der genetischen Ursache ließ sich die Gruppe der NBIAs weiter differenzieren.

Die PKAN ist zwar eine sehr seltene Erkrankung, sie zeigt jedoch Parallelen in der Histopathologie zu sehr viel häufigeren Erkrankungen, worauf in dieser Arbeit noch eingegangen wird. Die Seltenheit der PKAN macht jedoch die Forschung schwierig. Zum einen sind wenige Patienten vorhanden, zum anderen wird die Diagnosestellung schon alleine dadurch erschwert, dass die Erkrankung relativ unbekannt ist. Nun wurde eine Kohorte in der Dominikanischen Republik entdeckt, die, wahrscheinlich durch einen Founder-Effekt, in einer Population mit einer sehr viel höheren Prävalenz von PKAN auslösenden Mutationen auftaucht. Dieser Sonderfall in der PKAN-Forschung wird hoffentlich neue Erkenntnisse über die Erkrankung bringen und damit vielleicht auch ein besseres Verständnis der Histopathologie, was wiederum auf Übertragungen

von Therapiemöglichkeiten auf die häufigeren Erkrankungen mit einer ähnlichen Pathologie hoffen lässt.

Die vorliegende Arbeit soll die gefundenen Patienten beschreiben und mit publizierten Fällen vergleichen, Besonderheiten aufzeigen und in den Kontext der aktuellen Forschung setzen.

1.1 Die NBIAs

Die PKAN gehört zu der Gruppe der NBIAs. Unter der Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (neurodegeneration with brain iron accumulation – NBIA) versteht man eine Gruppe von hereditären Erkrankungen mit progredienten Eisenablagerungen in den Basalganglien. Sie unterscheiden sich hauptsächlich im Alter der Erstmanifestation, dem Ausmaß der kognitiven Symptome und dem Erbmodus. Allen gemein sind die Eisenablagerungen, eine progressive Dystonie, Parkinsonismus, Spastizität, Optikusatrophie oder Retinopathie und neuropsychiatrische Veränderungen. Unter den NBIAs ist die Pantothentkinese-assoziierte Neurodegeneration (PKAN oder auch NBIA-1) die häufigste Erkrankung, es existieren jedoch noch ein Duzend weiterer Erkrankungen, wie zum Beispiel die PLA2G6-assoziierte Neurodegeneration (PLAN), die Mitochondrialmembranprotein-assoziierte Neurodegeneration oder das Kufor-Rakeb-Syndrom. Durch das voranschreitende Verständnis der Erkrankung werden stetig weitere Subtypen identifiziert, wie die CoPAN (COASY Protein-Associated Neurodegeneration) und das HARP-Syndrom. Nach der Erstbeschreibung durch Hallervorden und Spatz im Jahre 1922 (Hallervorden, Spatz 1922) wurden zunächst alle Syndrome mit Neurodegeneration und Eisenablagerungen im Gehirn als Hallervorden-Spatz-Syndrom bezeichnet (Lehn et al. 2012), bis die verursachenden Enzymdefekte der einzelnen Erkrankungen nach und nach entdeckt wurden. So besteht zum Beispiel bei der oben genannten PLA2G6-assoziierten Neurodegeneration ein Defekt der Calcium-unabhängigen Phospholipase A2 durch eine Mutation des PLA2G6-Gens. Bei dem Kufor-Rakeb-Syndrom wird eine Mutation des ATP13A2-Gens vermutet, woraus ein Defekt der Probable cation-transporting ATPase 13A2 resultiert (Tan et al. 2011). Der Phänotyp der Mutationen ist nicht so homogen, wie es sich zunächst vermuten lässt. PKAN und PLAN zeigen zum Beispiel typische (früher Erkrankungsbeginn, typische Symptomatik) und atypische Verläufe (späterer Erkrankungsbeginn, in der Regel leichtere und untypische Symptomatik).

Die Gründe für eine Akkumulation von Eisen im Gehirn sind nach wie vor schlecht verstanden. Unter anderem steht noch aus, ob eine Eisenablagerung Teil der primären Pathophysiologie ist oder sekundär durch den Untergang des Gewebes entsteht. So ist bei Kindern die messbare Menge an Eisen im Gehirn noch sehr gering bis gar nicht nachweisbar (Taylor, Morgan 1990), nimmt aber mit dem Alter auch bei Gesunden zu (Zecca et al. 2001). Interessanterweise benötigt der Körper Eisen zur Myelinbildung, weswegen beim Untergang von Oligodendrozyten vermehrt Eisen anfällt. Ebenso führt bei Iron Regulatory Protein 2-Knock-out-Mäusen das zerebellare Eisen zur Degeneration von Purkinje-Zellen (Zumbrennen-Bullough et al. 2014). Daneben werden Mikroglia durch extrazelluläres Eisen aktiviert (Shoham, Youdim 2000). Eine weitere Überlegung ist, dass verminderte Mengen an Pantothenatkinase eine Sensibilisierung der Zellen auf Sauerstoffmangel aufgrund des Mangels an Fettsäuren durch die verminderte Aktivität des Coenzym A verstärkt (Zhou et al. 2001).

Erkrankung	Gen	% der NBIAs zu pathogenetischen Varianten im jeweiligen Gen	Vererbungsmodus
PKAN	<i>PANK2</i>	35 % – 50 %	AR
PLAN	<i>PLA2G6</i>	20 %	AR
MPAN	<i>C19orf12</i>	6 % – 10 %	AR
BPAN	<i>WDR45</i>	1 % – 2 %	XLD
FAHN	<i>FA2H</i>	unbekannt	AR
Kufor-Rakeb-Syndrom	<i>ATP13A2</i>	unbekannt	AR
Neuroferritinopathie	<i>FTL</i>	unbekannt	AD
Aceruloplasminemie	<i>CP</i>	unbekannt	AR
Woodhouse-Sakati Syndrom	<i>DCAF17</i>	unbekannt	AR
CoPAN	<i>COASY</i>	unbekannt	AR

Tabelle 1: Bekannte Erkrankungen der NBIA-Gruppe. PKAN = pantothenatekinase-associated neurodegeneration, PLAN = PLA2G6-associated neurodegeneration, MPAN = mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, BPAN = beta-propeller protein-associated neurodegeneration, FAHN = fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration, CoPAN = COASY protein-associated neurodegeneration. Gregory; A., Hayflick; S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview, 2013.

1.2 Die NBIA-1, Pantothentatkinase-assoziierte Neurodegeneration und ihre Bedeutung in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht

Die Pantothentatkinase-assoziierte Neurodegeneration ist die häufigste NBIA. Diese hereditäre, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung manifestiert sich meist im Kindesalter mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen und ist, obwohl sie die häufigste NBIA ist, mit einer geschätzten Prävalenz von einer bis drei Erkrankungen pro einer Million (Gregory A. 2017) sehr selten. Ursächlich ist ein Defekt der Pantothentatkinase, dem ersten und geschwindigkeitsregulierenden Enzym der Coenzym A-Biosynthese. Der Defekt entsteht durch eine Mutation des PANK2-Gens (Zhou et al. 2001) auf Chromosom 20p12.3-p13 (Taylor et al. 1996). Die Pantothentatkinase kommt physiologischerweise in fast allen Geweben des Körpers vor. PANK2 findet sich jedoch überwiegend in den (kindlichen) Basalganglien. PANK1 dagegen wird überwiegend in Herz, Leber und Nieren exprimiert, PANK3 überwiegend in der Leber und PANK4 überwiegend in der quergestreiften Muskulatur (Zhou et al. 2001). Der Defekt ist daher sehr einfach zu beschreiben, der Erkrankung liegt eine Mutation eines enzymtranskribierenden Gens vor. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind noch nicht ganz geklärt, aber wie Zhou et al schon 2001 hinwiesen, kann durch die Einfachheit des Defektes die PKAN vielleicht als Modell für komplexere neurodegenerative Erkrankungen dienen, bei denen ebenso Eisen intrazerebral eingelagert wird. Dazu gehören unter anderem Morbus Parkinson (Sofic et al. 1988), Morbus Alzheimer (Connor et al. 1992), Chorea Huntington (Dexter et al. 1991) oder die HIV-Enzephalopathie (Miszkiel et al. 1997). Eine gewisse Hoffnung besteht, dass mit der Aufklärung der Pathophysiologie der PKAN auch neue Erkenntnisse zu diesen sehr viel häufiger auftretenden Erkrankungen gewonnen werden können.

1.3 Die Pantothentatkinase

Die Pantothentatkinase ist ein Enzym der Coenzym A-Biosynthese. Coenzym A ist ein komplexes Molekül aus Cysteamin, β -Alanin, Pantoinsäure, Diphosphat und 3'-phosphoryliertem Adenosin. Die Biosynthese des Coenzym A geschieht mit Hilfe der Pantothentatkinase aus der essentiellen Pantothensäure als erstem und geschwindigkeitsbeschränkendem Schritt. Coenzym A kann Acylreste aktivieren. Das entstehende Acetyl-Coenzym A nimmt eine wichtige Stellung im Lipidstoffwechsel und bei zwei Reaktionen des Citratzyklus ein. Wie eingangs schon erwähnt, existiert nicht

nur eine Form der Pantothenatkinase. Es sind bisher insgesamt vier Pantothenat-transkribierende Gene bekannt, die vier Proteine verschlüsseln.

Für die PANK2 existieren auch Tiermodelle. Mit PANK2-Knock-out-Mäusen werden immunohistochemische Versuche gemacht und konnten mitochondriale Veränderungen nachgewiesen werden (Brunetti et al. 2012). Ein Drosophila-Modell, bei dem das zuständige Gen als Fumble (fmb1) bezeichnet wird, konnte Veränderungen der Lipid-Homöostase (Bosveld et al. 2008) und motorische Beeinträchtigungen (Afshar et al. 2001) zeigen.

Durch die Erkenntnisse des PANK2-Knock-out-Maus-Modells wird mittlerweile vermutet, dass die mitochondrialen Dysfunktionen metabolische Prozesse beeinflussen und langfristig die Funktionsfähigkeit der betroffenen Neuronen beeinträchtigen (Kotzbauer et al. 2005). Dennoch erklärt diese Erkenntnis weder die Eisenakkumulation noch die Lokalisation in den Basalganglien. Neuste Erkenntnisse zeigen auch veränderte Phospholipidmembranen der Erythrozyten erkrankter PKAN-Patienten, was eine neue Perspektive im Hinblick auf die Pathogenese der PKAN aufwirft (Aoun et al. 2017).

1.4 Der Globus pallidus und die Substantia nigra

Die bisher nachweisbar primär bei PKAN betroffenen Gebiete sind der Globus pallidus und die Substantia nigra. Der Globus pallidus ist Teil der sogenannten Basalganglien, zu dem die Substantia nigra funktionell von vielen Autoren ebenso dazugezählt wird. Den Basalganglien werden über die kortikostriatalen Bahnen unter anderem motorische Impulse zugeleitet. Über verschiedene Hemm- und Aktivierungsmodulationen wird dieser Bewegungsimpuls gefördert oder gehemmt. Bei einer Funktionsstörung des Globus pallidus kann es zu Bewegungsarmut und einer deutlichen Ungeschicklichkeit in den Bewegungen kommen. Hyperkinesien sind aber ebenso beschrieben worden (Trepel 2011). Andere Erkrankungen bei ähnlichen Schäden dieser Region sind beispielsweise das Parkinson-Syndrom und die Hyperkinesien mit Chorea, Athetose und Dystonie.

1.5 Typische und atypische Formen der PKAN

Es werden zwei Formen der PKAN beschrieben. Die typische (klassische) Form ist häufiger, beginnt in der frühen Kindheit und nimmt einen typischen progressiven Verlauf. Der atypische Verlauf hat einen variablen Krankheitsbeginn, wird jedoch meist in der zweiten Lebensdekade beschrieben (Hayflick 2003), und die Symptomatik sowie der Verlauf zeigen sich unterschiedlicher als in der typischen Form. Eine obligate

PANK2-Mutation der typischen Form kann bei der atypischen Form fehlen. Ebenso ist nur bei wenigen Patienten mit einem atypischen Verlauf ein „Eye-of-the-Tiger“-Zeichen im MRT zu finden (Näheres zum Eye-of-the-Tiger weiter unten). Die Unterscheidungskriterien werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	Klassische Form	Atypische Form
Erkrankungsbeginn	erste Lebensdekade	meist zweite oder dritte Lebensdekade
Häufigkeit	1 – 3 / Mio., ca. 66 % der PKAN-Fälle	Prävalenz unbekannt, ca. 33 % der PKAN-Fälle
Erkrankungsverlauf	rasch	langsamer
Typische Symptome	Rigidität der Beine, rasche Entwicklung generalisierter Dystonie	heterogen, Emotionalität, Persönlichkeitsveränderungen, motorische Einschränkungen weniger stark ausgeprägt (Schneider et al. 2013)
Zeit bis zum kompletten Verlust der Gehfähigkeit nach Erkrankungsbeginn	meist innerhalb von 10 bis 15 Jahren	meist innerhalb von 15 bis 40 Jahren

Tabelle 2: typische und atypische PKAN-Erkrankung. Nach Gregory A. 2017.

1.6 Klinik, klinische Hauptmanifestationen

Die klinische Manifestation der typischen PKAN lässt sich durch folgende Charakteristika beschreiben:

- Gangstörungen
- früher Erkrankungsbeginn
- progredienter Verlauf mit
 - Dystonie
 - Choreoathetose
 - Tremor
 - Rigidität
 - kognitive Einschränkungen oder Demenz
 - Dysarthrie und Dysphagie
 - Retinopathia pigmentosa

Wie oben beschrieben, sind insbesondere bei dem atypischen Verlauf der Erkrankungsbeginn und der Verlauf variabel.

1.6.1 Klinischer Verlauf

Julius Hallervorden und Hugo Spatz beschrieben 1922 in ihrer Arbeit „Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra – Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen diesen beiden Zentren“ eine Symptomatik von Dysarthrie, progressiver Demenz und einer braunen Verfärbung des Globus pallidus und der Substantia nigra. Die beschriebene Familie S hatte zwölf Kinder, von denen fünf die gleiche neurodegenerative Erkrankung aufwiesen. Die fünf betroffenen Schwestern erkrankten im Alter zwischen sieben und neun Jahren und verstarben im Alter zwischen 16 und 27. Lähmungserscheinungen, Kontrakturen an Nacken, Armen und Beinen, Klumpfüße und ein positiver Babinski sollen vorgelegen haben (Hallervorden, Spatz 1922).

Die Beschreibung erfasste die Symptomatik einer typischen PKAN-Erkrankung. Bei einem frühen Erkrankungsbeginn vor dem sechsten Lebensjahr kommen die meisten Patienten aufgrund einer erhöhten Sturzneigung das erste Mal in ärztliche Behandlung. Meist wird zunächst nur eine Rigidität der unteren Extremitäten festgestellt, was auch die häufigste Erstmanifestation der PKAN ist. Dennoch gibt es ebenso Patienten, die mit Hyperaktivität, Rigidität der Hände, Sprachproblemen oder psychiatrischen Auffälligkeiten als ersten Symptomen beschrieben werden und dennoch einen frühen Erkrankungsbeginn und weiteren typischen Verlauf zeigen. Bei wenigen Patienten tritt auch ein Tremor auf. Zunächst wird häufig aufgrund dieser Symptomatik eine frühe Form des Parkinson-Syndroms vermutet und mit Levodopamin und Carbidopamin behandelt. Diese beiden Medikamente werden bei einem Parkinson-Syndrom erfolgreich eingesetzt, bleiben aber bei der PKAN wirkungslos. Die Steifheit der Arme und Beine nimmt weiter zu, und mit der Zeit treten Dystonien der betroffenen Körperteile auf. Nacken und Rumpfmuskulatur können betroffen sein, eine schiefe Haltung des Kopfes kann resultieren, die sogenannte Torticollis. Gesicht und Mundbereich können ebenso betroffen sein. Daraus resultieren gegebenenfalls ein Blepharospasmus, ein krampfartiger Lidschluss, Schluckstörungen oder eine Protrusion der Zunge. Die Gestaltung des Alltagslebens wird für die Patienten immer schwieriger, Dystonien der Hände und Arme erschweren Alltagstätigkeiten, und Dystonien der Beine bewirken langfristig eine Bindung an den Rollstuhl. Demenz kann auftreten, und bei fast allen Patienten wird eine mentale Retardierung nach einem genügend langen Krankheitsverlauf beobachtet. Bei manchen Patienten werden auch psychiatrische Erkrankungen, wie beispielsweise eine Schizophrenie, diagnostiziert. Bei Wenigen wird

weiterhin eine Retinopathia pigmentosa beschrieben, eine degenerative Augenerkrankung, die schwere Sehstörungen verursacht und eine Degeneration der Photorezeptoren der Netzhaut zur Ursache hat. Krampfanfälle wurden beschrieben. Bei vielen Patienten lassen sich auch Pyramidenbahnzeichen wie dem Babinski-Reflex, eine Dorsalflexion der Großzehe bei Ausstreichen der lateralen Fußsohle nachweisen. In der Regel versterben die Patienten etwa zehn bis 15 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung. Der Todeszeitpunkt ist abhängig von der Pflege der letztlich körperlich sehr stark eingeschränkten Patienten. Genannte Todesursachen sind Aspiration und Lungenentzündungen oder Infektionen von Wunden oder des Harntraktes.

1.6.2 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch werden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung häufig zunächst andere Erkrankungen in Betracht gezogen. Eine häufige Fehldiagnose ist der Morbus Parkinson, da der Verlauf von Rigidität und Dystonie der unteren Extremitäten auch bei dem sehr viel häufigeren early-onset Parkinson beschrieben wird (Brüggemann N., Klein C., 2017). Ebenso können weitere Speicherkrankheiten wie die PLA2G6-assoziierte Neurodegeneration (eine weitere NBIA) oder hereditäre Erkrankungen wie das Lesh-Nyhan-Syndrom, die juvenile Chorea Huntington oder Morbus Wilson je nach initialer Symptomausprägung in Betracht kommen.

Tabelle 13 im Anhang gibt einen Überblick über weitere mögliche Differentialdiagnosen, deren Ausprägung, Erbmodus (sofern hereditär) und Häufigkeit.

1.6.3 Dystone Bewegungsstörungen

Die Dystonie ist eines der markantesten Symptome der PKAN. Unabhängig von der PKAN ist die Dystonie eine der häufigsten Bewegungsstörungen und hat eine Prävalenz von 16 / 100 000 Einwohner (Steeves et al. 2012) für primäre Dystonie. Mit der Dystonie wird ein Syndrom beschrieben, bei dem der Wechsel zwischen Kontraktion und Relaxation eines Muskels gestört ist. Dadurch entstehen unwillkürliche Bewegungen, beispielsweise der Gliedmaße, des Kopfes oder des Rumpfes. Ebenso können das Gesicht und die Zunge betroffen sein (Gehlen, Delank 2010). Häufig tritt die Dystonie zunächst bei bestimmten Tätigkeiten auf. Beispielsweise kann sie nur beim Schreiben in der Schule auffallen. Im weiteren Verlauf treten die Beschwerden auch in Ruhe auf. Bei der PKAN sind eingangs besonders die Beine der Patienten beeinträchtigt. Beispielsweise führen Zehen- und Plantarflexion sowie eine Sprunggelenksinversion durch Dystonie der distalen Unterschenkel- und Fußmuskulatur zur typischen

Fußdystonie. Die Dystonie der Beine verursacht zunächst häufige Stürze und Gangunsicherheiten. Wackelbewegungen, Gehunfähigkeit und unnatürliche Posen sind ebenso Folge. Rasch werden die Patienten auf Gehhilfen angewiesen sein und entwickeln zwangsläufig eine komplette Gangunfähigkeit.

Die Ausübung von handwerklichen Tätigkeiten wird durch die Dystonie der Arme und Hände stark eingeschränkt. Schreiben und Zeichnen wirken unbeholfen, und das Schriftbild verändert sich. Das Sprechen und Essen werden durch eine oromandibuläre Dystonie erschwert, und durch eine Dystonie der Kehlkopfmuskulatur wirkt die Stimme gepresst und geht mit Pausen und Abbrüchen einher. Letztendlich sind auch auftretende Schluckbeschwerden ein großer Risikofaktor für eine Aspiration. Manche Patienten zeigen auch einen offenen Mund oder eine heraushängende Zunge.

1.6.4 Kognitive Retardierung und Demenz

Die Demenz ist ein erworbenes psychiatrisches Syndrom, das Defizite der kognitiven, emotionalen und sozialen Fähigkeiten umfasst. Bei der Demenz kommt es zu Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Sprache und der Motorik. Die Persönlichkeitsstruktur kann bei einigen Personen ebenso betroffen sein. Die kognitive Retardierung wird üblicherweise im Zusammenhang mit der PKAN genannt und in Veröffentlichungen häufig mit Demenz synonym verwendet. Es zeigt sich auch, dass die Schwere der Krankheit bei der Intelligenzminderung ebenso eine Rolle spielt wie das Alter der Erstmanifestation. So korreliert die Intelligenz der Patienten positiv mit dem Alter der Erstmanifestation und negativ mit Scores, die die Schwere der Erkrankung erfassen (Freeman et al. 2007). Späte Erstmanifestation sowie leichter Verlauf gehen also mit einer geringeren kognitiven Retardierung einher. Damit ist der atypische Verlauf mit einem langsameren Verlauf, späteren Erkrankungsalter und geringerer Schwere auch in der Regel mit einer geringeren kognitiven Retardierung assoziiert. Testverfahren zur Ermittlung von Demenz, wie beispielsweise die Mini-mental state examination, werden auch bei PKAN angewendet, und bei Obduktionen kann häufig ein vermindertes Gehirngesamtgewicht beobachtet werden.

1.6.5 Retinopathia pigmentosa

Die Retinopathia pigmentosa ist eine Netzhautdegeneration mit Zerstörung der Photorezeptoren der Retina. Im Verlauf kommt es zu Nachtblindheit, Visusverlust und Einschränkung des Gesichtsfeldes bis hin zur kompletten Erblindung. Die Retinadegeneration beginnt in der Peripherie und engt nach und nach das Gesichtsfeld

ein. Bisher existieren keine Therapien, die den Verlauf einer Retinopathia pigmentosa verlangsamen oder komplett aufhalten könnten (Goodwin 2008). Die kausale Ursache ist ebenso wenig geklärt.

1.7 Genetik

Bei der PKAN handelt es sich um eine rezessiv vererbte Erkrankung.

Eine Mutation im PANK2-Gen führt definitionsgemäß zu einer PKAN, und es ist keine weitere Mutation bekannt, die zu einer PKAN führt (Gregory A. 2017). Eine Mutation bei dem auf Chromosom 20p12.3-p13 (Taylor et al. 1996) lokalisierten PANK2-Gen (Zhou et al. 2001) lässt sich bei allen Patienten mit klassischem PKAN und einem Drittel der atypischen Verläufe nachweisen (Hayflick et al. 2003). Die Mutation kommt in allen Ethnien gleichermaßen vor und hat eine ähnliche Frequenz in beiden Geschlechtern (del Valle-Lopez et al. 2011). Verläufe mit einem frühen Erkrankungsalter und schnellem Verlauf sind häufig mit „null mutations“ assoziiert, wohingegen Missense-Mutationen anscheinend eine Enzymrestfunktion aufweisen und bei mildereren Verläufen und späterem Erkrankungsalter anzutreffen sind. Dennoch ist eine Voraussage der Genotyp-Phänotyp-Korrelation stark eingeschränkt bis unmöglich (Hayflick 2003).

1.7.2 Mutationen

Der PKAN liegt eine PANK2-Mutation zugrunde (Zhou et al. 2001). In der HGMD-Liste von 2014 werden 137 Mutationen im PANK2-Gen aufgeführt. Bei 87 der Mutationen handelt es sich um Missense- oder Nonsense-Mutationen mit dem Austausch einer Aminosäure. 19 zeigten kleine Deletionen von einer bis acht Aminosäurelösungen. Sieben Mutationen zeigten kleine Insertionen mit einer bis vier Aminosäureninsertionen, und zwei Mutationen wurden mit Insertionsdeletionen beschrieben. Bei weiteren neun Mutationen wurden schwerwiegende Deletionen von einigen Basenpaaren bis hin zu ganzen Exons gefunden. Bei der Auswertung der Literaturrecherche wurden weitere 18 Mutationen gefunden, die bis dato nicht in der HGMD aufgeführt waren. Entsprechend existieren mindestens 145 Mutationen.

Eine Besonderheit in der Kohorte aus Cabral ist die Häufigkeit der Erkrankung. Später wird noch auf die möglichen Ursachen dieser Häufung eingegangen. Eine Möglichkeit ist der sogenannte Founder-Effekt (auch Gründer- oder Insel-Effekt [Abbildung 1]), der beschreibt, dass innerhalb einer Population ein Gen gehäuft vorkommt, da es durch eine ursprünglich geringe Anzahl an Personen (z. B. aufgrund einer Neubesiedlung einer Insel) eine geringe genetische Vielfalt gibt und diese innerhalb der Population lange

fortbesteht, insbesondere wenn kaum „neue Gene“ aus einer anderen Population hinzugefügt werden. Da in der Regel in einem rezessiven Erbgang wie dem der PKAN nur Träger von zwei mutierten Allelen erkranken und Träger nur eines mutierten Allels nicht, hat die Erkrankung nur einen geringen Selektionsdruck, und das Gen existiert weiterhin in der Population. Der Inseleffekt hat dadurch weiterhin zur Folge, dass eine Erkrankung, wie beispielsweise die PKAN, gehäuft auf solch einer „Insel“ auftreten kann als in der Ursprungspopulation.

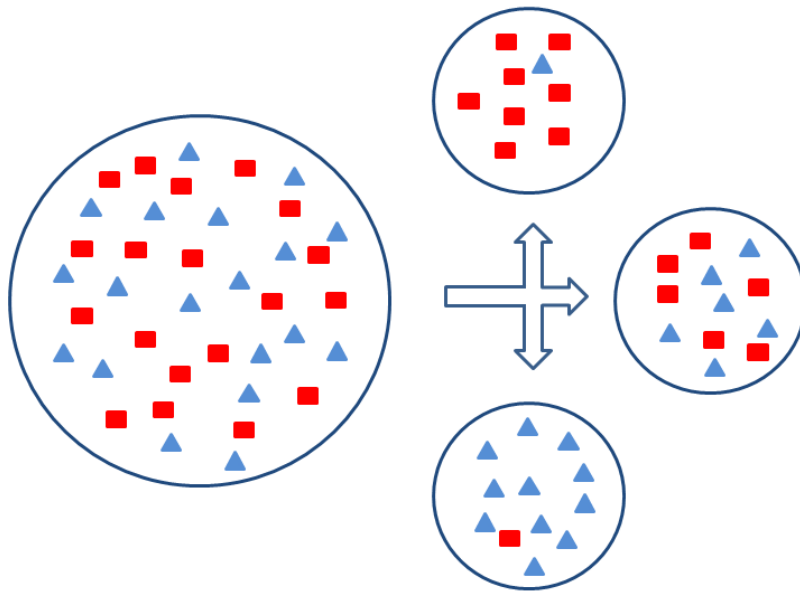


Abbildung 1: Schematisch dargestellter Founder-Effekt. Durch die zufällige Häufung eines Allels (rote Quadrate und blaue Rechtecke) in einer Gründerpopulation (großer Kreis) kommt das häufigere Allel sehr viel häufiger in der neuen Population (kleine Kreise) vor als in der Ursprungspopulation. Eigene Darstellung nach „qz10“ aus Wiki-Commons (File:Founder_effect.png).

1.8 Epidemiologie

Die Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration ist eine sehr seltene Erkrankung. Mit einer geschätzten Prävalenz von eins bis drei auf einer Million (Gregory A. 2017) leben derzeit geschätzt 40 – 50 erkrankte Personen in Deutschland. Eine Heterozygotenfrequenz ist bisher anscheinend nur in Cabral messbar und um ein Vielfaches höher als es bei der geschätzten Prävalenz von Deutschland der Fall wäre.

1.9 Diagnostik

Nach der Erstbeschreibung 1922 war die Diagnose viele Jahre lang eine rein klinisch-pathologische. Eine echte Gewissheit bestand erst nach dem Ableben des Patienten mit einer Obduktion. Als Sethi et al. 1988 eine Korrelation von NBIAs und dem „Eye-of-

the-Tiger“-Zeichen im T2-gewichteten MRT nachweisen konnten, wurde erstmals ein echter diagnostischer Nachweis beim Lebenden möglich. Die Korrelation wurde jedoch stark diskutiert, da sich zeigte, dass insbesondere Patienten mit einem atypischen Verlauf häufig kein „Eye-of-the-Tiger“-Zeichen ausbilden und im frühen Stadium des typischen Verlaufs es häufig ebenso wenig nachweisbar ist. Mit der Lokalisation des betroffenen Chromosoms durch Taylor et al. 1996 und der Identifizierung des defekten Gens 2001 durch Zhou et al. war schließlich ein Nachweis der Mutation möglich. Aber auch hier werden Kontroversen diskutiert.

1.9.1 Mutationsanalyse

Die Mutationsanalyse in Form einer molekulargenetischen Untersuchung aus einer Blutprobe ist bisher die einzige wirkliche Möglichkeit, die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren und vorauszusagen. Sie beweist bei positivem Ergebnis das Vorliegen der Mutation, und bei zwei betroffenen Allelen muss man auch mit einem Ausbruch der Erkrankung rechnen. Dennoch ist der fehlende Nachweis noch kein Beweis dafür, dass nicht vielleicht eine atypische Form vorliegt.

1.9.2 Zerebrale Bildgebung

Das „Eye-of-the-Tiger“-Zeichen ist im T2-gewichteten MRT-Bild eine Hypointensität und zentrale Hyperintensität des Globus pallidus. Als Grundlage dieses Bildes wird für die zentrale Hyperintensität histopathologisch ein Neuronenuntergang mit Gliose, Vakuolarisation und Ödem angenommen, und verstärkte Eisenablagerungen korrelieren mit den hypointensen umliegenden Gebieten (Guillerman 2000). Abbildung 2 zeigt ein solch typisches Bild.

Nach der Erstbeschreibung von Sethi et al. 1988 wurde das Zeichen lange Zeit als pathognomonisch für die PKAN bezeichnet. Durchaus besteht eine starke Korrelation zwischen dem „Eye-of-the-Tiger“-Zeichen und dem Vorliegen einer PANK2-Mutation (Hayflick et al. 2003). Nun gibt es dennoch schon seit einigen Jahren Diskussionen darüber, inwieweit es wirklich pathognomonisch für die PKAN ist (Hartig et al. 2006) und ab wann und bis wann das Zeichen eigentlich als sensitiv zu bezeichnen ist. Zum Beispiel beschreiben Baumeister et al. einen Fall, in dem bei einer klassischen PKAN das Zeichen initial vorhanden war, aber bei einer späteren Untersuchung nicht mehr nachgewiesen werden konnte (Baumeister et al. 2005). Nichtsdestotrotz ist das „Eye-of-the-Tiger“-Zeichen nach wie vor ein wichtiges Instrument bei der Diagnostik der PKAN

und wird es bis zur Entwicklung ähnlich einfacher, aber sensitiverer Mittel auch vorerst bleiben.

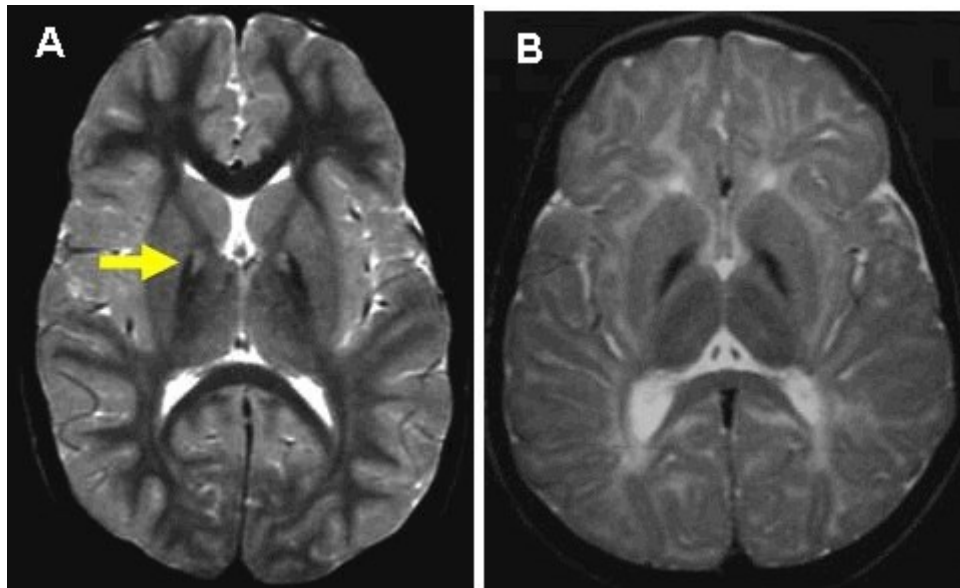


Abbildung 2: A) Das "Eye-of-the-Tiger" im T2-gewichteten MRT mit gelbem Pfeil markiert. B) MRT-Bild mit Eisenablagerung ohne "Eye-of-the-Tiger", NBIA aber keine PKAN. Aus Gregory A, Hayflick S: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; GeneReviews, 2013.

1.9.3 Klinische Merkmale

Durch die Klinik der Patienten kann ein Hinweis auf die Erkrankung gewonnen werden. Die klinische Symptomatik wurde schon eingehend beschrieben und soll nur noch kurz zusammenfassend als Anhalt für eine Diagnosestellung genutzt werden.

Typische diagnostische Merkmale sind

- eine Beteiligung der Pyramidenbahn mit Spastizität und positivem Babinski
- Retinopathie oder Optikusatrophie
- eine Akanthozytose (eine seltene Fettstoffwechselstörung, bei der Lipoproteine im Blutplasma stark erniedrigt sind)
- positive Familienanamnese von kindlichen dystonen Bewegungsstörungen

Eine Differenzierung der NBIAs ist jedoch wie eingangs erwähnt nur mit einer molekulargenetischen Untersuchung möglich.

1.9.4 Histopathologie

Bis zum Nachweis des „Eye-of-the-Tiger“-Zeichens war die Diagnose einer NBIA allein durch pathologische Auffälligkeiten des obduzierten Gehirns zu sichern. Schon Hallervorden und Spatz beschrieben die braune Verfärbung des Globus pallidus und der

Substantia nigra, die unter anderem durch Einlagerungen von Eisen entstehen. Diese Eisenablagerungen sind nun aber nicht PKAN-spezifisch. Die gesamte Gruppe der NBIAs zeigt histopathologisch Eisenablagerungen. Diesen Befund als Beweis für eine PKAN zu nutzen ist daher veraltet, und bei Nachweis einer solchen Eisenablagerung wird allgemein nur vom Hallervorden-Spatz-Syndrom (ohne Bezug auf die PANK2-Mutation) oder allgemein von einer NBIA gesprochen. Zur weiteren Differenzierung sind molekulargenetische Untersuchungen vonnöten (Kruer et al. 2011).

Die Untersuchung der Hirne von Verstorbenen ist aber von wissenschaftlichem Interesse. Der Nachweis von neuroaxonalen Sphroiden, Alzheimer-Fibrillen und Lewy-Körperchen bei NBIA-Patienten lässt bei neuen Erkenntnissen im Bereich der PKAN-Forschung auf Rückschlüsse auf Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson hoffen (Kruer et al. 2011).

Bei PKAN-Patienten lassen sich auch Akanthozyten nachweisen. Zusammen mit einer subkortikalen Demenz und einer progressiven Dyskinesie wird dies als Neuroakanthozytose bezeichnet. Akanthozyten sind veränderte Erythrozyten, die infolge einer verstärkten Cholesterinaufnahme unregelmäßige spornartige Ausziehungen bilden. Neben den NBIAs lässt sich eine Neuroakanthozytose auch bei Chorea-Akanthozytose, McLeod-Syndrom und Huntington's Disease-like 2 nachweisen (Liu et al. 2014).

1.10 Therapie

Ein typisches Therapiekonzept wäre aufgrund der zugrundeliegenden Symptomatik die Therapie mit Antiparkinsonmedikamenten wie L-Dopa plus Decarboxylasehemmern. Durch die fehlende Kausalität verändern diese Medikamente die Symptomatik jedoch kaum. Mit Eisenchelatoren wird weiterhin versucht, die Eisenablagerungen zu bremsen, auch wenn der Nutzen bisher nicht nachgewiesen werden konnte (Gregory A. 2017). Neuere Versuche mit Deferiprone und Deferoxamin, die speziell die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, zeigten bei den zehn PKAN-Probanden eine messbare Verminderung der Eisenkonzentration im Globus pallidus. Dennoch änderte sich nicht die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (siehe unten unter Methoden), und die Patienten nannten keine Besserung ihrer Lebensqualität (Zorzi et al. 2011). Die Autoren verwiesen jedoch darauf, dass für spätere Studien Patienten in einem früheren Erkrankungsstadium ausgewählt und die Therapiedauer verlängert werden müssten. Ebenso wird, versucht über eine Gabe von Pantothenat die Residualaktivität von noch

vorhandenen Enzymen zu verbessern. Neuste Studien beschäftigen sich weiterhin mit der Gabe von Fosmetpantothenat, einem gehirngängigen Substrat der Phosphopantothenat-Cystein-Ligase, wodurch der fehlende Schritt der defekten Pantothenatkinase übersprungen werden soll. In-vitro-Versuche zeigten sich bisher vielversprechend (Christou et al. 2017; Aktuelle Studie auf ClinicalTrials.gov: NCT03041116). Eine palliative Methode mit klarem Nutzen für die Patienten durch Steigerung ihrer Lebensqualität und Minderung des Dystoniegrades ist die Deep Brain Stimulation (DBS, Tiefe Hirnstimulation). Die DBS ist ein für Parkinsonpatienten eingesetzter neurochirurgischer Eingriff, bei dem Sonden bis zu den Basalganglien vorgeschoben werden. Hier geben die Sonden elektrische Impulse ab, die auf bisher ungeklärte Weise die Bewegungsstörungen verbessern. Als Hypothesen wurden eine Blockade der Depolarisation, synaptische Inhibierung, „Verbrauch“ der Neurotransmitter und eine Modulation des pathologischen neuronalen Netzwerkes diskutiert (McIntyre et al. 2004). Bei Patienten mit NBIA zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität, die Progredienz der Erkrankung wurde jedoch nicht verändert (Timmermann et al. 2010). Weiterhin kommen zur Symptomminderung intrathekales Baclofen, Benzodiazepine und Botulinumtoxin zum Einsatz. Möglicherweise wird in naher Zukunft eine Gentherapie zum Ersatz des defekten Gens existieren. Die beschriebenen Therapien sind in der Abbildung 3 in den Coenzym-A-Zyklus veranschaulicht.

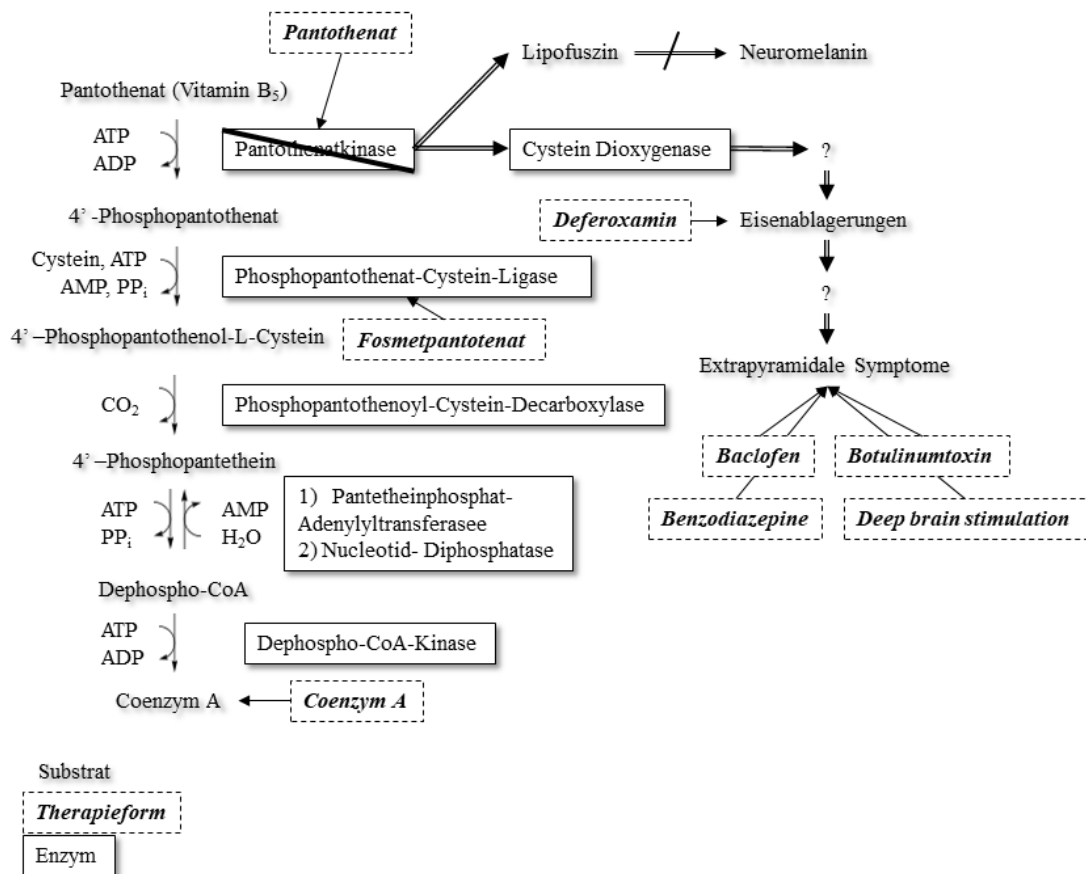


Abbildung 3: Coenzym-A-Zyklus, Pathophysiologie und Therapieversuche der PKAN-Erkrankung. Eigene Darstellung. Coenzym-A-Zyklus nach Berg, Tymoczko, Stryer: Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag (2007).

2. Aufgaben / Zielstellung

2.1 Ausgangslage

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert noch keine übergreifende Beschreibung der Kohorte mit PKAN in der Dominikanischen Republik. Erste Veröffentlichungen beschäftigen sich mit den Ergebnissen aus radiologischen Untersuchungen und über das Auftreten von Acanthozytose in der Kohorte (Schiessl-Weyer et al. 2015; Stoeter et al. 2015; Fermin-Delgado et al. 2013; Delgado et al. 2012). Aufgrund der Besonderheit der Kohorte in der Forschung über PKAN werden noch weitere Untersuchungen und Veröffentlichungen folgen. Weiterhin existiert noch keine Meta-Analyse der in der Literatur veröffentlichten Fälle von PKAN. Die größte Untersuchung bislang war die von Ma et al. 2015 mit neun Patienten, davon fünf eigenen Patienten und vier Patienten aus vier unterschiedlichen Veröffentlichungen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden häufig Untersuchungen mit zwei oder mehr Patienten in einem medizinischen Zentrum und mit einer besonderen Ausprägung schon veröffentlicht.

2.2 Zielsetzung der Arbeit

Die Besonderheit der Kohorte in Cabral ist die Häufung dieser Erkrankung an einem Ort, aber auch, dass es sich bei allen Patienten um ein und dieselbe homozygote Missense-Mutation handelt. Sind bisher nur kleine Patientengruppen untersucht worden und größere Kohorten hatten stets eine unterschiedliche Mutation, ist die Untersuchung der Kohorte in Cabral eine erstmalige Möglichkeit, eine Gruppe mit einer identischen Mutation auf die Ausprägung und Besonderheiten der Erkrankung mit untereinander vergleichbaren Items zu untersuchen.

Um sich dem Thema strukturiert zu nähern, sollen zunächst die Familien in ihrem Zusammenhang zur Erkrankung beschrieben, die Ergebnisse der verschiedenen Zeitpunkte der Untersuchungen erläutert und exemplarisch typische Fälle der Patienten in Cabral gezeigt werden. Dem gegenüber soll dann die Literaturrecherche gestellt und mit den Patienten in Cabral verglichen werden.

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl der Patienten

Die Kohorte in Cabral bildet eine Säule dieser Arbeit und wurde durch die Häufung der dystonen Bewegungsstörungen in diesem Gebiet und die darauffolgende Krankheitsursachensuche gefunden. Eine zweite Kohorte wurde zur Vergleichbarkeit der Daten der Cabralkohorte durch eine Literaturrecherche zusammengetragen und als Kontrollkohorte bezeichnet.

3.1.1 Die Kohorte in Cabral

In einer Genanalyse von Patienten mit atypischer Dystonie-Symptomatik aus der Gegend um Cabral fanden sich 2010 23 homozygote PANK2-Mutationen. Diese Personen wurden für die Analysen ausgewählt, nachdem 2007 Dr. Pedro Roa-Sanchez, ein dort ansässiger Radiologe, bei elf Patienten eine dystone Erkrankung mit ungewöhnlicher und sehr monomorpher Manifestation untersuchte. Bei den später durchgeführten Untersuchungen in Cabral durch Prof. Peter Stoeter, Prof. Arndt Rolfs und Dr. Pedro Roa-Sanchez fanden sich weitere zwölf Patienten mit einer ähnlichen Symptomatik, bei denen ebenso eine PANK2-Homozygotie festgestellt werden konnte.

3.1.2 Die Kontrollkohorte aus der Literaturrecherche

Da eine Metaanalyse der Symptomatik aus Veröffentlichungen bisher fehlt, wurde eine solche für diese Arbeit erstellt. Damit werden die 23 PKAN-Patienten aus Cabral in ihrer Symptomatik vergleichbar.

Für die Suche wurden in die Suchfunktion der englischsprachigen Meta-Datenbank „PubMed“ vordefinierte Schlagwörter eingegeben. Dazu gehörten

- „Hallervorden Spatz“
- „PKAN“
- „NBIA-1“
- „PANK2“
- „eye of the Tiger“.

Zunächst wurden alle Ergebnisse mit Symptombeschreibungen im Zeitraum von 1987 bis 2017 eingeschlossen. Rein klinische, nicht pathologische oder durch Genanalyse gesicherte Diagnosen wurden ausgeschlossen. Das „Eye-of-the-Tiger-sign“ im T2-gewichteten MRT weist eine hohe Korrelation mit der PKAN auf und ist nach wie vor

ein wichtiges Instrument in der Diagnose, wurde in letzter Zeit jedoch kontrovers diskutiert (Hayflick et al. 2003; Baumeister et al. 2005; Popławska-Domaszewicz et al. 2014). Dennoch ist die MRT-Diagnostik ein probates Mittel zur Diagnosestellung (Gregory A. 2017), und die damit gesicherten Patienten wurden daher mit einbezogen, sofern sie auch genetisch eine Mutation aufwiesen.

Von den gefundenen Publikationen wurden die beschriebenen Patienten unter Angabe einer Referenznummer erfasst. Erkrankungsbeginn, Todesalter beziehungsweise Alter zum Zeitpunkt der Symptomerfassung, durchgeführte Tests, Behandlungen sowie die Symptomatik und Mutationen wurden in einer Exceltabelle erfasst.

3.2 Evaluation von Dystonieerkrankungen

Für die Evaluation der Erkrankungen beziehungsweise der dystonen Bewegungsstörungen werden einige Instrumente angewendet, die als einigermaßen objektiv oder als bei verschiedenen Erkrankten zumindest vergleichbar gelten. Neben einer typischen Anamnese mit der Erhebung von Beschwerden, Vorerkrankungen, Medikamenten, Risikofaktoren und der Sozialanamnese haben sich Scores bewährt, die mit Punktesystemen die Schwere der Erkrankung oder eines Symptoms in Zahlen ausdrücken. Daneben erleichtern standardisierte Abfrageprotokolle die Anamneseerhebung und vermeiden, dass wichtige Punkte nicht erfragt oder untersucht werden.

3.2.1 Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale

Die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) ist ein Werkzeug zur Beurteilung der Schwere einer dystonen Bewegungsstörung. Da die Schwere einer Dystonie abhängig von der ausgeführten Aktivität ist und nicht unbedingt mit der Einschränkung der Funktionalität eines betroffenen Körperteils einhergehen muss, wird mit der BFMDRS auch die Funktionseinschränkung mit erfasst. Mit der BFMDRS werden alle Körperbereiche erfasst. Daher eignet sie sich für generalisierte, segmentale und fokale Dystonie gleichermaßen (Bernard et al. 2016).

Die Skala misst eine Breite von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 120 Punkten in einer durch einen Untersucher und 0 bis 30 Punkte in einer durch den Patienten bewerteten Gruppe. Die erste Gruppe bewertet die Schwere der Bewegungsstörung anhand einer neurologischen Untersuchung. Die zweite Gruppe bewertet die gefühlte Einschränkung des Patienten im Alltag. Die Gruppe der Untersuchung (movement-scale) wird in neun Körperregionen eingeteilt. Weiterhin

existieren noch Faktoren, die mit in die Berechnung mit einbezogen werden. Das sind ein Provokationsfaktor, ein Schwerefaktor und ein Wichtungsfaktor. Die Bereiche Augen, Mund und Nacken sind heruntergewichtet, da sie vermeintlich weniger den Behinderungsgrad im Alltag mitbestimmen als andere Körperregionen. Der Provokationsfaktor wird von 0 – 4 gerechnet: 0 – keine Dystonie, 1 – Dystonie bei bestimmten Bewegungen, 2 – Dystonie bei vielen Bewegungen, 3 – Dystonie bei Aktion eines entfernten Körperteils (bspw. der Hände bei Bewegung der Beine) und 4 – Dystonie bei Ruhe.

Die erste Gruppe beinhaltet neun Körperregionen: Augen, Mund, Sprache und Schluckakt, Hals/Nacken, rechter und linker Arm, Rumpf und rechtes und linkes Bein. Augen, Mund und Hals/Nacken werden jeweils 0 bis 8 Punkte zugeteilt, Armen, Rumpf und Beinen jeweils 0 bis 16 Punkte. Die in jeder Körperregion erreichten Punkte werden zusammenaddiert und mit einem „Provoking“-Faktor, einem Schwere-Faktor und einem Gewichtungsfaktor verrechnet. Das hat den Hintergrund, dass Dystonien bestimmter Körperregionen keine so schwere körperliche Einschränkung bedeuten wie andere. Eine Dystonie der Augen beispielsweise ist nicht so einschränkend wie eine ähnlich stark ausgeprägte Dystonie der Arme. Der Provoking-Faktor wird von 0 – 4 gemessen: 0 – keine Dystonie, 1 – Dystonie bei bestimmten Handlungen, 2 – Dystonie bei vielen Handlungen, 3 – Dystonie bei einer Handlung eines distalen Körperteils oder intermittierend bei Ruhe, 4 – Dystonie bei Ruhe. Dystonie bei Sprache und Schluckakt wird ein wenig verändert eingeteilt. Der Schwerefaktor ähnelt in seiner Einteilung dem Provoking-Faktor, nur werden hier wieder Ausnahmen für die Sprache und den Schluckakt gemacht. 0 – keine Dystonie, 1 – geringfügige Dystonie, 2 – milde Dystonie, 3 – moderate Dystonie, 4 – schwere Dystonie.

Der Schweregrad der vom Patienten gefühlten Behinderung wird in sieben Abschnitten allgemeiner täglicher Aktivitäten gemessen. Dazu gehört der individuelle Eindruck der Einschränkung beim Sprechen, Schreiben, bei der Ernährung, dem Essen an sich, der persönlichen Hygiene, dem Anziehen und dem Laufen. Außer dem Laufen, das einen Schweregrad von 0 bis 6 Punkten erhalten kann, bekommen alle anderen Rubriken 0 bis 4 Punkte. Die Einteilung hier ist 0 – keine Einschränkung, 1 – minimale Einschränkung, 2 – leichte Einschränkung, 3 – deutliche Einschränkung und 4 – schwere Einschränkung. Die Erweiterung der Laufeinschränkung von 0 bis 6 Punkte beschreibt beispielsweise als 6 die Bindung an einen Rollstuhl. Die Punkte aller Abschnitte werden auch hier

zusammenaddiert. Im Gegensatz zu der ersten Gruppe werden hier keine Faktoren eingerechnet.

3.2.2 Muskelkraft nach MRC

Zur Beurteilung der Muskelkraft ist die semiquantitative klinische Einteilung mit der Unterteilung in sechs Kraftgrade üblich. In Anlehnung an das British Medical Research Council werden die Kraftgrade von 0/5 bis 5/5 eingeteilt.

- 0/5: keine muskuläre Aktivität, komplette Lähmung
- 1/5: sichtbare und/oder tastbare Kontraktion, jedoch ohne Bewegung
- 2/5: Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
- 3/5: Bewegung gegen die Schwerkraft gerade noch möglich
- 4/5: Bewegung gegen leichten Widerstand möglich
- 5/5: normale Kraft

Die Untersuchung kann durch den Kreuzgriff und den Arm-Vorhalteversuch mit Unterstützung des Untersuchers beziehungsweise durch Tasten der großen Muskelgruppen erfolgen.

3.2.3 Standardisiertes Videoprotokoll der klinischen Untersuchung

Die klinischen Untersuchungen von 2010 wurden mit Videoaufnahmen protokolliert. Dabei wurde nach einem standardisierten Videoprotokoll vorgegangen, um die Aufzeichnungen untereinander einfacher vergleichen zu können. Das Videoprotokoll wurde vom Beth Israel Medical Center - Movement Research Center, Department of Neurology übernommen und bei jedem Patienten in der darauf angegebenen Reihenfolge abgearbeitet.

Für die Identitätsüberprüfung wurde zunächst eine Intro-Karte gefilmt. Eine Aufnahme des Patienten mit Sicht des gesamten Körpers in Ruhe auf einem Stuhl folgte, wobei einzelne Körperregionen in Ruhe gezielt gezeigt wurden.

Danach wurden einzelne Körperpartien mit jeweiligen Funktionsüberprüfungen gezeigt. Zum Beispiel wurde der Kopf in Rotation nach rechts und links gezeigt, dann der Blick zur Decke und zum Fußboden, Seitwärtsneigung des Kopfes zur Schulter nach beiden Seiten sowie ein Herausstrecken der Zunge. Weitere Funktionsprüfungen waren der Finger-Nase-Versuch, schnelle repetitive Bewegungen der Hände und Füße, ein Steh- und Lauftest, eine Feststellung der Funktion der Stimme und ein Schreibtest. Eine detaillierte Übersicht des Videoprotokolls finden Sie im Anhang, Abschnitt 10.1.

Zu den 2010 gedrehten Videos lagen außerdem Videos von 2007 und 2008 vor, die von einem in der Region Barahona ansässigen Radiologen und seinem Team angefertigt worden waren.

3.3 Mutationsanalyse

Im Rahmen der Untersuchungen wurde von jedem Patienten auch eine FTA-Blutpappkarte angefertigt und am Albrecht-Kossel-Institut nach PCR auf PANK2-Mutationen untersucht. Zusätzlich wurde in Cabral im Rahmen einer lokalen Wahl von 556 Wählern Blut abgenommen und ebenso auf PANK2-Mutationen untersucht.

FTA-Kits (Flinders Technology Associates) eignen sich zur Sicherung von DNA über getrocknete Blutstropfen über Jahre (Ledray, Netzel 1997). Die gereinigte DNA wurde mit einem PKAN-spezifischen Genprimer sequenziert und mit einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt.

3.4 HGMD

Die HGMD ist die Human Gene Mutation Database for Human Genetics. Bei der HGMD handelt es sich um eine Datenbank, in der Mutationen für humane Erkrankungen gesammelt und aufgelistet werden. Die Datenbank wird regelmäßig überarbeitet und bezieht ihre Daten aus Publikationen und Zusendungen von Autoren. Sie umfasst Informationen zu Mutationsart, Phänotyp, Aminosäurenänderung und Codonänderung. Darstellungen von Nukleotid und Proteinänderung sind ebenso vorhanden. Der mir vorliegende HGMD-Ausdruck war der HGMD Professional 2014.2 mit allen 137 Mutationen des PANK2-Gens.

3.5 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche beinhaltete das Studium der wichtigsten Publikationen der letzten Jahre und Basisliteratur zu den relevanten Themen. Zur Suche wurde dafür insbesondere PubMed genutzt (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), eine englischsprachige Meta-Datenbank der nationalen Bibliothek der Vereinigten Staaten, die Artikel zur gesamten Biomedizin online zur Verfügung stellt. Weiterhin bietet PubMed Zugang zu den MEDLINE-, OLDMEDLINE- und PubMed Central-Datenbanken, wodurch mehrere Millionen Artikel zum Abruf bereitstehen. Über die dortige Suchfunktion kann unter anderem nach „Hallervorden-Spatz“, „NBIA-1“, „PKAN“, „PANK2“ und „Eye-of-the-Tiger“ gesucht werden. Eine Filterfunktion und die Eingabe weiterer Suchparameter schränken die Ergebnisse weiter ein und lassen

gezielt nach Autoren, Erscheinungsjahr, Ausgabe und weiterem suchen. Die gefundenen Artikel sind entweder über das NCBI (National Center for Biotechnology Information)-Bookshelf direkt abrufbar oder auf die Seiten von Zeitschriften oder Verlagen (z. B. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE oder Springer-Link) verlinkt.

Ein weiteres wichtiges Instrument war die Suche über Google (<https://www.google.com>), eine Suchmaschine des gleichnamigen Internetunternehmens. Die Suchmaschine nutzt sogenannte Webcrawler zur Indexierung gefundener Links und listet die gefundenen Ergebnisse nach Relevanz auf. Gesuchte Paper werden damit zum Beispiel nicht nur bei PubMed und Springer-Link gefunden, sondern auch bei dem veröffentlichenden Institut und den Artikeln, die sich auf die Sucheingabe beziehen. Eine kontextorientierte Suche ist damit gezielter möglich, auch wenn Google Relevanz als Linkpopularität bezeichnet und häufig verlinkte Seiten und Dokumente damit eher angezeigt werden als die vielleicht gesuchten.

Die gefundenen Artikel wurden mit Hilfe von Citavi, einem Literaturverwaltungsprogramm, gesammelt und beschrieben. Das Programm machte auch eine Zitierung direkt in der bei Microsoft Word geöffneten Arbeit möglich.

4. Ergebnisse

4.1 Die untersuchte Kohorte aus Cabral

Insgesamt wurden zwischen 2007 und 2010 107 Personen untersucht. 83 Personen stammen aus Familien, die nachträglich noch den jeweiligen Familiennummern 1 bis 21 zugeordnet sind. Bei 24 Personen sind Zugehörigkeiten aufgrund der Nachnamen oder Region zwar zu vermuten, da jedoch weder sie noch ihre Eltern in den Stammbäumen auftauchen, kann kein sicherer Bezug auf eine Familie hergestellt werden. Diese 24 Personen wurden auch nur einmalig 2007 bis 2008 untersucht. Bei 83 Personen der Familien wurden bei Einverständnis und Vorliegen einer genetisch nachweisbaren PANK2-Mutation definierte Untersuchungen durchgeführt.

Bei 49 dieser Personen bestand eine dystone Bewegungsstörung. 35 Personen wurden unter diesem Aspekt 2007 bzw. 2008 untersucht, 25 Personen 2010, wobei 11 dieser Patienten 2007/2008 sowie 2010 untersucht wurden. Bei 22 Personen lag eine homozygote PANK2-Mutation vor. Alle anderen Patienten mussten entweder aufgrund fehlender homozygoter PANK2-Mutationen oder aufgrund mangelnder Informationen ausgeschlossen werden.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die 22 Patienten und deren verfügbaren Informationen. Die Patientennummern beschreiben zunächst die Familie (**1_IV_I**) dann die Generation (**I_IV_I**) und zuletzt die Nummer innerhalb der Generation (**I_IV_1**).

Von fast allen Familien konnten Stammbäume erhoben werden, von neun Patienten liegen auch Protokolle von klinischen Untersuchungen von 2007/2008 vor und von fünf Patienten Videos aus denselben Jahren. Außer bei den Patienten **2_I_1**, **5_I_1** und **13_I_5** ist mindestens eine klinische Untersuchung vorgenommen worden. Bei 17 Patienten liegt außerdem eine Bewertung mit der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale vor, bei sechs auch von 2007, wobei bei Patient **6_I_1** leider ein Teil der Unterlagen nicht erhalten ist.

Alle eingeschlossenen Patienten der Cabral-Gruppe zeigen eine Homozygotie auf die c.680A>G-Mutation. Ein ausgeschlossener Patient (**20_I_1**) zeigte zwar auch eine dystone Bewegungsstörung, wies jedoch nur eine Heterozygotie der c.680A>G-Mutation auf. Da keine Informationen zu einer weiteren Mutation bei diesem Patienten vorlagen, musste dieser ausgeschlossen werden.

Patient	Alter (2010)	Untersuchung						Stammbäume	Genetik
		2007			2010				
		Anamnese und Untersuchung	BFMDRS	Videos	Anamnese und Untersuchung	BFMDRS	Videos		
1_IV_1	25	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
1_IV_2	21	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
2_I_1	14						✓		c.680 A>G (homo)
3_I_1	31	✓	✓		✓			✓	c.680 A>G (homo)
4_I_1	17						✓	✓	c.680 A>G (homo)
4_I_2	7				✓			✓	c.680 A>G (homo)
5_I_1	21						✓		c.680 A>G (homo)
6_0_1	12	✓	✓		✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
6_I_1	28	✓	✓		✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
7_I_1	19	✓		✓	✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
8_I_1	11				✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
9_I_1	16	✓			✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
10_I_1	27	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
11_I_1	30				✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
12_I_1	25	✓		✓	✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
13_I_1	13				✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
13_I_5	9							✓	c.680 A>G (homo)
14_I_1	38				✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
15_I_1	18				✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
15_I_2	16				✓	✓		✓	c.680 A>G (homo)
16_I_1	41				✓	✓	✓	✓	c.680 A>G (homo)
21_I_1	12				✓	✓			c.680 A>G (homo)

Tabelle 3: Übersicht der Cabralpatienten und der verfügbaren Informationen.

4.1.1 Die Familien in den Stammbäumen

Von den 18 Familien wurden Stammbäume erhoben. In den Stammbäumen werden insgesamt 436 Personen erwähnt. Die Anzahl der angegebenen Generationen ist sehr von der jeweiligen Familie abhängig. Es wurden zwischen zwei und fünf Generationen genannt, wobei die Familie 6, die zusammenhängende Familie 3 und 7 sowie die Familie 11 die größte Anzahl von Generationen und Personen nennen konnten (siehe die jeweiligen Fallvorstellungen). Unter den 436 genannten Personen konnten 24 (5,5 %) homozygote Personen gefunden werden und 44 (10%) heterozygote. Zu bedenken ist jedoch, dass insgesamt nur 77 Personen innerhalb der betroffenen Familien auf eine Mutation getestet wurden. Sieben Personen wurden in den Stammbäumen als mit schweren Behinderungen verstorben genannt. Es ist möglich, dass diese Verstorbenen ebenso unter PKAN litten. Würden die mutmaßlich an PKAN verstorbenen ebenso als Betroffene klassifiziert, würde sich die Anzahl der Homozygoten auf 31 (7,1%) erhöht. Des Weiteren ist zu vermuten, dass bei einer Heterozygotenfrequenz unter der Normalbevölkerung von 12,9 % rechnerisch weitere 46 Personen heterozygot $([436-77] \times 0,129)$ und eine weitere Person homozygot $([436-77] \times 0,004)$ sein könnten.

	n	Durchschnitt	
Familien	18		
erwähnte Personen	436		
Generationen		3,65	pro Familie
Homozygote	24	1,41	pro Familie
Heterozygote	44	2,59	pro Familie
Wildtypen	19	1,12	pro Familie
Tote (mit Verdacht auf PKAN)	7		

Tabelle 3: Zusammenfassung der Stammbäume.

4.1.2 Die erste Untersuchung 2007

Die Daten von 2007 umfassen mehrere Untersuchungen durch Dr. Pedro Roa-Sanchez, die in spanischer Sprache auf Protokollen festgehalten wurden. Die Untersuchungen wurden noch in Unkenntnis über die Ursache der Bewegungsstörung durchgeführt. Dabei wurden folgende Items abgefragt: Persönliche Daten, Informationen über Eltern, Großeltern und Geschwister, Profession, Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen und Alkohol, Tabak- und weiterer Drogenkonsum, Allergien und speziell neurologische

Erkrankungen, die in der Familie bekannt sind. Bei der Mutter wurden weiterhin Informationen zur Anzahl an Schwangerschaften und Lebendgeburten sowie die Verläufe der Schwangerschaften und Auffälligkeiten oder Medikamenteneinnahmen während der Schwangerschaft erfragt. Zusätzlich erfolgten die Erfragung der Kindesentwicklung (Sitzen, Krabbeln, Laufen, erste Wörter, erste Sätze und so weiter) und der Wohnzustände (Anzahl der Personen im Haushalt, hygienische Zustände usw.) sowie eine gezielte handschriftlich festgehaltene Anamnese zu der aktuellen Beschwerdesymptomatik. Die körperliche Untersuchung mit den Vitalparametern, neurologischem Status und ein BFMDRS folgten darauf. Weiterhin wurden bei elf der Patienten die Beschwerden auch auf Video dokumentiert, die grob dem schon im Abschnitt Material und Methoden beschriebenen Videoprotokoll folgten.

Für 32 Patienten wurde ein klinisches Protokoll ausgefüllt, wobei aber auch hier die Datensätze häufig nur inkomplett ausgefüllt wurden und im Rahmen dieser Arbeit auch nur bei den elf Patienten interessieren, bei denen beim Besuch 2010 auch eine PKAN molekulargenetisch diagnostiziert wurde. Sechs der molekulargenetisch gesicherten Patienten erhielten auch eine Untersuchung, die mit einem Videoprotokoll aufgezeichnet wurde.

4.1.2.1 Klinisches Protokoll

Die Untersuchungen 2007 fanden größtenteils am 18. März des Jahres statt und damit zwei bis zweieinhalb Jahre vor der zweiten Untersuchung 2010. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 21,8 (Median 22; IQR 18 – 23,8) Jahren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter wurde mit 9,08 (Median 9,5, IQR 8,5 – 11) Jahren angegeben.

Die Mütter der Patienten gaben an, dass in sechs (75 %) der Fälle Vitamine, in sieben (87,5 %) Eisen, in fünf (62,5 %) Kalzium und in einem Fall (12,5 %) Antikonzeptiva während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Zwei der Frauen (25 %) hatten während der Schwangerschaft eine Influenza-Grippe durchgemacht, eine (12,5 %) eine Harnwegsinfektion und eine weitere (12,5 %) wurde während der Schwangerschaft Röntgenstrahlen ausgesetzt. Alle Patienten wurden spontan geboren, zeigten postnatal eine „normale Hautfarbe“ und „normales Schreien“ und waren im Schnitt postnatal gerade einmal weitere 1,5 Tage im Krankenhaus bis zur Entlassung.

Anamnestisch wurden die Meilensteine der kindlichen Entwicklung in allen Fällen regelgerecht erreicht. Die Patienten sprachen im Schnitt mit 7,4 (Median 7, IQR 6 – 8,5)

Monaten ihr erstes Wort, mit 6,8 (7; 5,75 – 8) Monaten konnten sie sitzen, mit 7 (8; 6,5 – 8) Monaten krabbeln, mit 9,8 (10; 8,75 – 10,5) Monaten stehen und mit 12,4 (12; 12 – 14) Monaten laufen. Urinkontinenz wurde durchschnittlich mit 36,6 (24; 15,75 – 48) Monaten und Stuhlkontinenz mit 25,4 (24; 20,25 – 36) Monaten erreicht. Erste Stürze wurden im Mittel mit 11,4 (10; 9,5 – 13,5) Jahren das erste Mal beobachtet, eine Dystonie mit 10,7 (10; 9,5 – 11,5) Jahren.

Die Befragung nach Erkrankungen und Krankenhauseinweisungen ergab, dass schon drei (37,5 %) mit akuten respiratorischen Infektionen und fünf (62,5 %) mit Schädel-Hirn-Traumen hospitalisiert wurden. Fünf (62,5 %) wurden schon wegen Kopfschmerzen behandelt.

In der Familienanamnese wurde bei fünf (62,5 %) Patienten ein Vorkommen von Dystonie beschrieben, in der Familie 3 sogar bei drei Cousins. Ataxie gab es in drei (37,5%) Familien, ebenso wie mentale Retardierung.

Die körperliche Untersuchung zeigte bei Mehrfachnennung in sechs (75 %) Fällen eine faziale Dystonie, außerdem wurde für den Bereich „Kopf“ weiterhin „dyston“ in sechs (75 %) der Fälle angekreuzt. Herz-, Lungen- und Abdominaluntersuchungen waren in allen Fällen ohne pathologische Befunde. An den Extremitäten wurde in drei (37,5 %) der Fälle eine Varusstellung gefunden, ohne dass die genaue Lokalisation genannt wurde, bei vier (50 %) fand sich ein Klumpfuß. Drei (37,5 %) der Patienten wurden mit einer Dysphasie und fünf (62,5 %) mit einer Anarthrie beschrieben. Ebenso hatten sechs (75 %) eine Dysphagie. Außerdem fand sich bei sechs (75 %) eine Sialorrhö und bei sieben (87,5 %) eine Zungenprotrusion. Sieben (87,5 %) Patienten wurden mit einer generalisierten Dystonie und einer (12,5 %) mit einer regional begrenzten Dystonie beschrieben.

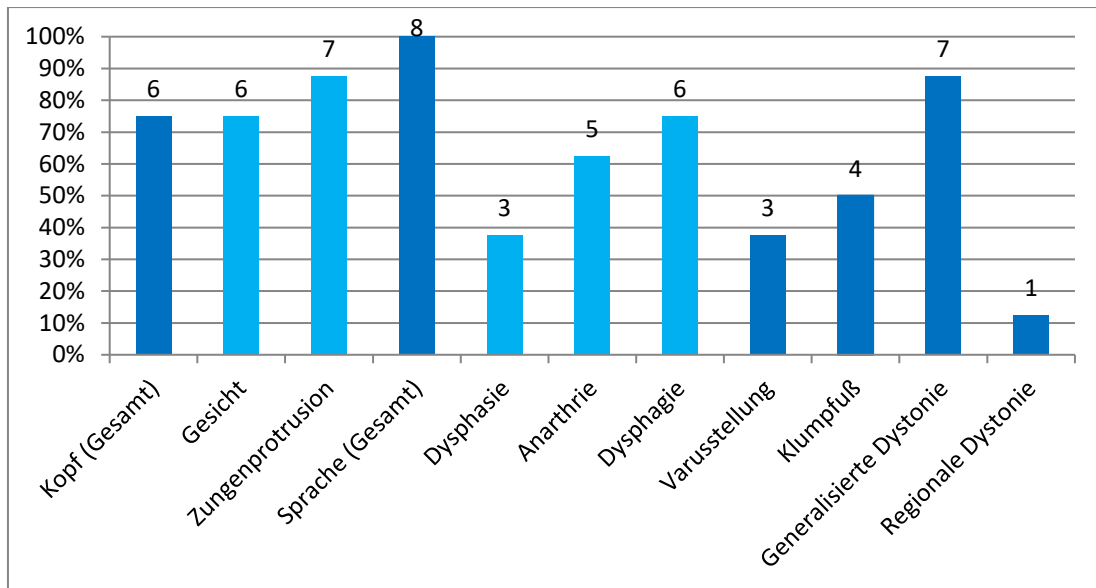


Abbildung 4: Verteilung der Beeinträchtigungen bei den 8 körperlich untersuchten Patienten von 2007. Die absolute Anzahl (n) ist als Balkenbeschriftung über den jeweiligen Balken angegeben.

Bei sieben Patienten wurde der MRC-Muscle strength score erhoben. Für die rechte obere Extremität wurde eine mittlere Muskelkraft von 4,29 (Median 5; IQR 4 – 5), für die rechte untere Extremität eine mittlere Muskelkraft von 4,43 (5; 4 – 5), für die linke obere Extremität eine mittlere Muskelkraft von 4,43 (5; 4 – 5) und für die linke untere Extremität eine mittlere Muskelkraft von 4,43 (5; 4 – 5) erhoben.

In der Burke-Fahn-Marsden-Dystonia Rating Scale erreichten die Patienten von 2007 in der Movement-Skala im Mittel 46,6 (40; 22,75 – 73) von 120 erreichbaren Punkten und 11,5 (9,5; 5 – 18,5) von 30 erreichbaren Punkten in der Disability-Skala.

4.1.3 Die Kohorte von 2010

2010 wurden insgesamt 115 Personen untersucht. Von den 115 Personen wurden zunächst 24 Personen ausgeschlossen, die weder eine PANK2-Mutation aufwiesen, noch einer der 21 Familien zugeordnet werden konnten, in denen PANK2-Mutationen nachgewiesen wurden. Unter den Ausgeschlossenen fanden sich auch vier Patienten, die Familie 19 bilden und zwar vermutlich eine NBIA zeigten, aber keine PKAN und keine Mutation im PANK2-Gen hatten. Familie 18 wurde wegen fehlendem Einverständnis zur Teilnahme von der Studie ausgeschlossen. So verblieben 18 Familien in der Studie mit 83 untersuchten Personen, wovon sich 22 Personen als homozygote Träger der PANK2-Mutation c.680 A>G erwiesen. 44 Personen waren heterozygot und 17 Untersuchte hatten keine PANK2-Mutation.

Das durchschnittliche Alter bei den homozygoten Trägern lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 20,5 (Median 18,5, IQR 13,25 – 26,5) Jahren. Von 11 Patienten lag auch eine Angabe des Alters bei Auftreten der ersten Symptome, das im Mittel bei 9,8 (10; 9 – 11,5) Jahre betrug. Dabei wurden bei elf Personen die Erstsymptomatik angegeben, wobei abermals Mehrfachnennungen dabei waren: bei sechs Personen eine Dystonie der Hände, bei vier eine Dystonie der Füße, bei drei wurde zu Beginn eine Behinderung des Laufens beobachtet, und fünf fielen regelmäßig hin. Eine weitere Person hatte weiterhin als erstgenanntes auch eine Dysarthrie. Nach Lokalisation der Symptomatik geordnet hatten die Patienten im Mittel mit 9,3 (10,5; 5,8 – 13,8) Jahren eine Behinderung bei der Aufnahme von Essen, mit 11,2 (11,5; 10 – 12) Jahren eine Behinderung der Sprache und mit 11,6 (11; 10 – 13) Jahren eine Behinderung beim Laufen.

Die körperliche frühkindliche Entwicklung verlief bei den untersuchten Personen ebenso regelgerecht. Mit durchschnittlich 5,6 (Median 6; IQR 5 – 6) Monaten konnten die Patienten sitzen, mit 13,2 (12; 11 – 12) Monaten laufen und mit 10,8 (10; 9 – 12) Monaten „sprechen“, wobei hier keine Unterscheidung im Umfang der Sprachfähigkeit vorgenommen wurde. 16 Patienten wurden regulär eingeschult und besuchten allesamt die Primärschule (1. – 6. Klasse, Einschulungsalter 6. Lebensjahr). Durchschnittlich erreichten die eingeschulten Patienten die 5. Klasse (6; 2,5 – 7,5) und schieden damit im Mittel mit 11,3 (12; 8,5 – 13,5) Jahren aus der Schule aus, wobei die Gründe dafür nicht erfasst wurden. Zwei Personen erhielten keine Schulbildung, für vier Personen lagen keine Informationen vor.

Patienten (n)	22
Weiblich (n (%))	14 (63,7)
Männlich (n (%))	8 (36,3)
Lebend (n (%))	22 (100)
Alter bei Erkrankungsbeginn (Median (IQR)) Jahre	10 (9 – 11,5)
Alter zur letzten Untersuchung (Median (IQR)) Jahre	18,5 (13,25 – 26,5)

Tabelle 4: Basisdaten der Cabral-Kohorte.

4.1.3.1 Körperlichen Untersuchung

Für 17 Personen lagen Dokumente zur Untersuchung vor. Bei der körperlichen Untersuchung wurde im Bereich „Kopf und Nacken“ bei acht Personen (47 %) eine Behinderung festgestellt. Davon hatten vier (23,5 %) die Angabe einer Dystonie im Bereich des Gesichts, drei (17,6 %) wurden im Gesicht als „behindert“ genannt und eine Person (5,9 %) als „positiv“. Im Bereich der Augen hatte eine Person die Angabe einer Parese beim Blick nach kaudal, eine Person die Angabe „milde Behinderung“, eine weitere Person zeigte eine Anisokorie und eine weitere Person hatte die Angabe einer „Dystonie“ der Augen. Gastrointestinal zeigte keiner der Patienten Symptome, ebenso waren die genito-urinalen Untersuchungen ohne Befund. Muskuloskelettal wurde bei 16 Personen (94,1 %) eine Skoliose festgestellt wovon vier (23,5 %) Klumpfüße hatten. In der Rubrik „Gangbild“ wurden elf Personen (64,7 %) als behindert befundet, eine Person (5,9 %) sei „langsam“ zu Fuß und drei (17,6 %) hatten keinerlei Defizite im Gangbild. Kein einziger Patient hatte psychiatrische Auffälligkeiten, dafür hatten 16 Personen (94,1 %) eine Sprechstörung. Davon wurden neun Personen (52,9 %) als „heiser“ beschrieben, drei (17,6 %) mit Unterbrechungen im Redefluss, zwei (11,8 %) stotterten, und eine Person (5,9 %) wurde mit einer Anarthrie beschrieben sowie eine weitere Person (5,9 %) mit einer flüsternden Stimme. Eine graphische Übersicht über die Symptomverteilung zeigt Abbildung 5.

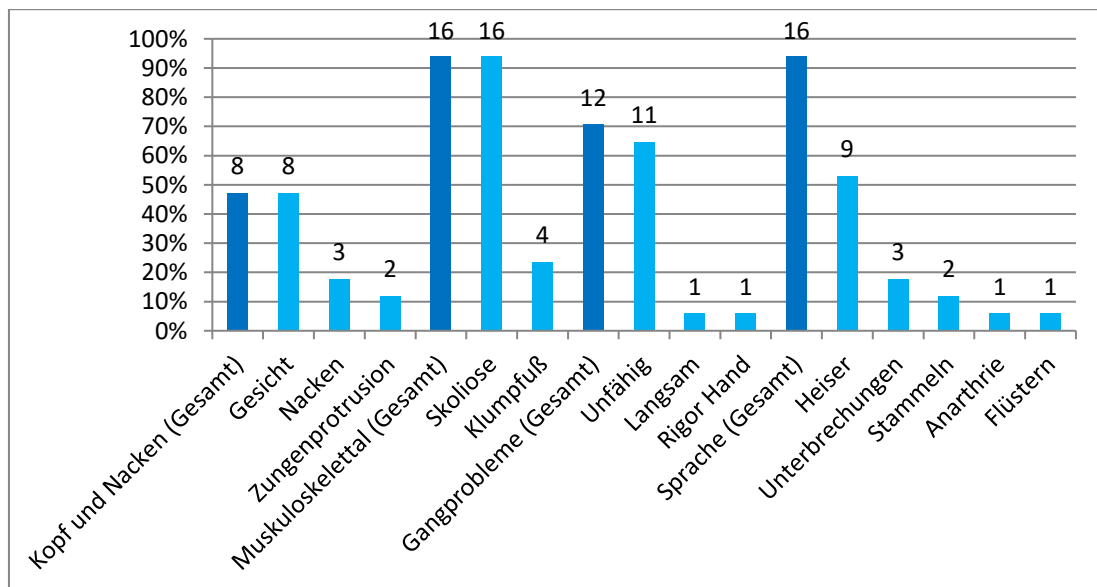


Abbildung 5: Verteilung der Beeinträchtigungen bei der Anzahl den 17 körperlich untersuchten Patienten von 2010. Die absolute Anzahl (n) ist als Balkenbeschriftung über den jeweiligen Balken angegeben.

Bei 17 Patienten wurde auch eine Untersuchung der Handschrift zur Quantifizierung der Behinderung der Hände durchgeführt. In den vier Bereichen „Griff eines Stiftes“, „einen kompletten Satz schreiben“, „Kreis zeichnen“ und „Spirale zeichnen“ wurden jeweils bis zu vier Punkte vergeben, wobei null Punkte keinerlei Einschränkung bedeuteten und 4 eine Unfähigkeit, die geforderte Tätigkeit auszuüben. Damit bedeutet eine Gesamtpunktzahl von 16 eine Behinderung, die die Durchführung aller Aufgaben unmöglich macht. Die 16 Personen hatten eine mittlere Einschränkung von 9,6 Punkten (Median 10; IQR 4 – 14). Der Bereich „Griff eines Stiftes“ hatte damit einen Durchschnitt von 2,5 (1,75 – 4) Punkten. Maßgebend war hier die dystone Fehllhaltung der Hand, die einen ausreichenden Griff mit Pinzettengriff einschränkte. Die Rubrik „Schreiben eines kompletten Satzes“ hatte im Mittel 3 (4; 1,75 – 4) Punkte, beim Zeichnen von Kreisen 2,6 (3; 1,5 – 4) und 2,7 (3; 2 – 4).

4.1.3.2 BFMRDS

2010 wurden 17 Personen nach dem Burke-Fahn-Marsden Dystonia-Rating-Scale untersucht. In der Movement-Skala erreichten die Patienten ein Maximum von 79,8 (Median 73; IQR 63,5 – 99) Punkten. In den Teilbereichen konnten in den Bereichen Augen im Mittel 3,3 (2; 2 – 4), Mund 6,35 (8; 4 – 8), Sprechen/Schlucken 12 (12; 8 – 16), Nacken 5,3 (6; 4 – 8), rechter Arm 10,1 (12; 8 – 12), linker Arm 9,9 (8; 8 – 12), Stamm 7,5 (8; 4 – 12), rechtes Bein 10,9 (12; 8 – 16), linkes Bein 2,6 (3; 2 – 4) Punkte erreicht werden. Im Bereich des Behinderungsgrades im Alltag aus Sicht der Patienten (Disability) wurden die Daten bei 16 Personen erhoben. Im Durchschnitt erreichten sie 18,3 (16; 13 – 27) Punkte. In den Teilbereichen Handschrift waren es im Mittel 2,7 (3; 2 – 4), Essen 2,3 (2; 1,75 – 3,25), Sprechen/Schlucken 2,6 (2; 2 – 4), Hygiene 2,5 (2; 1,75 – 4), Anziehen 2,4 (2; 1,75 – 3,23), Laufen 2,7 (3; 1,5 – 4) Punkte. Bei 14 (82,4 %) wurde eine generalisierte Dystonie angegeben, bei einer (5,9 %) eine segmentale und bei zwei (11,8 %) eine oromandibuläre Dystonie.

Eine Evaluation der Dystonie erhielten 16 Patienten. Dabei konnte eine mittlere Gesamtpunktzahl von 17,5 (Median 16; IQR 12,5 – 24,75) ermittelt werden, 2,3 (2; 2 – 3) Punkte im Bereich „total judgment“ und 4,3 (4,5; 4 – 5) Punkte im Bereich „impairment“. Weiterhin wurden für die Bereiche „Sprache“ im Mittel 3 (4; 2,75 – 4), „Schreiben“ 3 (3; 1,5 – 4), „Essensaufnahme“ 2 (2; 1 – 3,5), „Essen“ 2 (2; 1,75 – 4), „Körperpflege“ 2 (2; 1,75 – 4), „Kleider anziehen“ 2 (2; 1,75 – 4) und Laufen 3 (3; 1,75 – 4) Punkte erreicht.

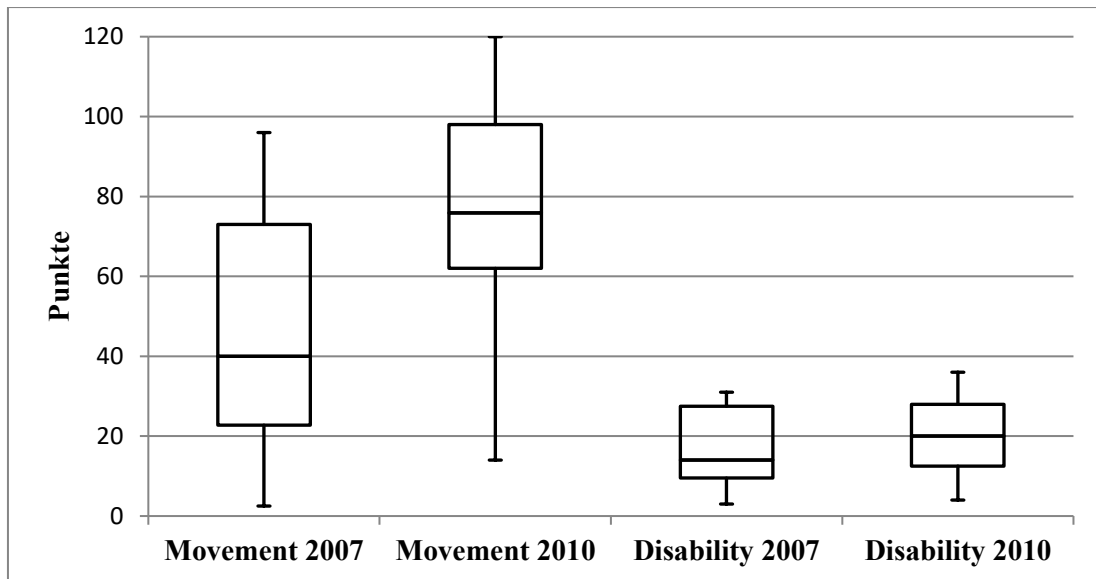


Abbildung 6: Vergleich der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale mit der Einschätzung des Untersuchers (Movement) und der Selbsteinschätzung der Betroffenen (Disability) im Vergleich von 2007 und 2010.

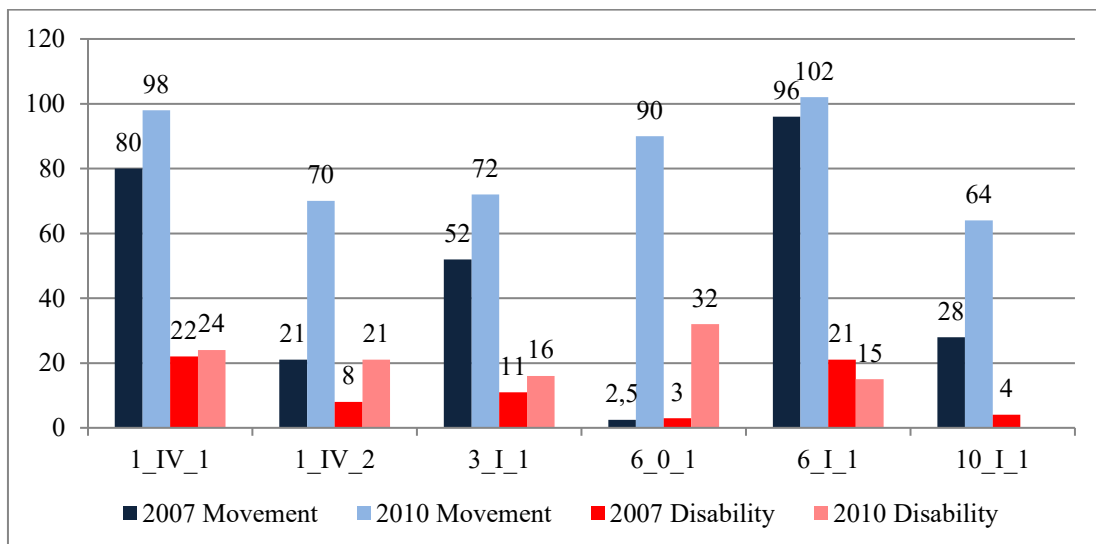


Abbildung 7: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (in Punkten) im Vergleich der Untersuchungen 2007 zu 2010 von zu beiden Zeitpunkten untersuchten Patienten. Die Disability Scale von 10_I_1 von 2010 lag nicht vor.

Im Vergleich der Kohorte von 2007 zu 2010 zeigt die Veränderung des BFMDRS in beiden Skalen eine höhere Punktzahl. Bezogen auf die Erkrankungsdauer zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von -0,84 und ein Bestimmtheitsmaß von 0,7 für die Bewertung durch den Untersucher (Movement-Scale) sowie ein Korrelationskoeffizient von -0,21 und einen Bestimmtheitsmaß von 0,04 für die Selbsteinschätzung durch den Patienten (Disability-Scale) bei einer durchschnittlichen Differenz von 36,1 (Movement) und 10 (Disability) Punkten von 2007 zu 2010.

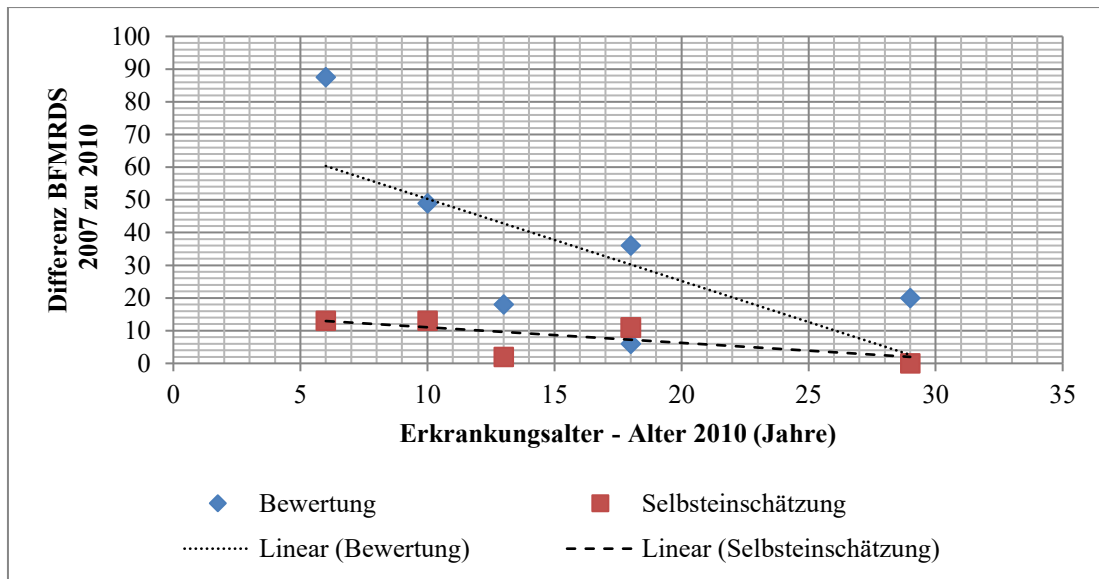


Abbildung 8: Die Differenz der BFMDRS-Scores von 2007 und 2010, aufgetragen auf einem Index, der das Alter bei Erkrankung mit einbeziehen soll. Bewertung durch Untersucher ($r: -0,84$, $r^2: 0,7$) und die Selbsteinschätzung ($r: -0,21$, $r^2: 0,04$).

Bezogen auf das jeweilige Alter unabhängig von der Veränderung der Patienten in den drei Jahren korreliert der BFMDRS mit dem jeweiligen Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,53 und einem Bestimmtheitsmaß von 0,28 in der Movement-Skala (Abbildung 9) und mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,57 und einem Bestimmtheitsmaß von 0,33 in der Disability-Skala (Abbildung 10).

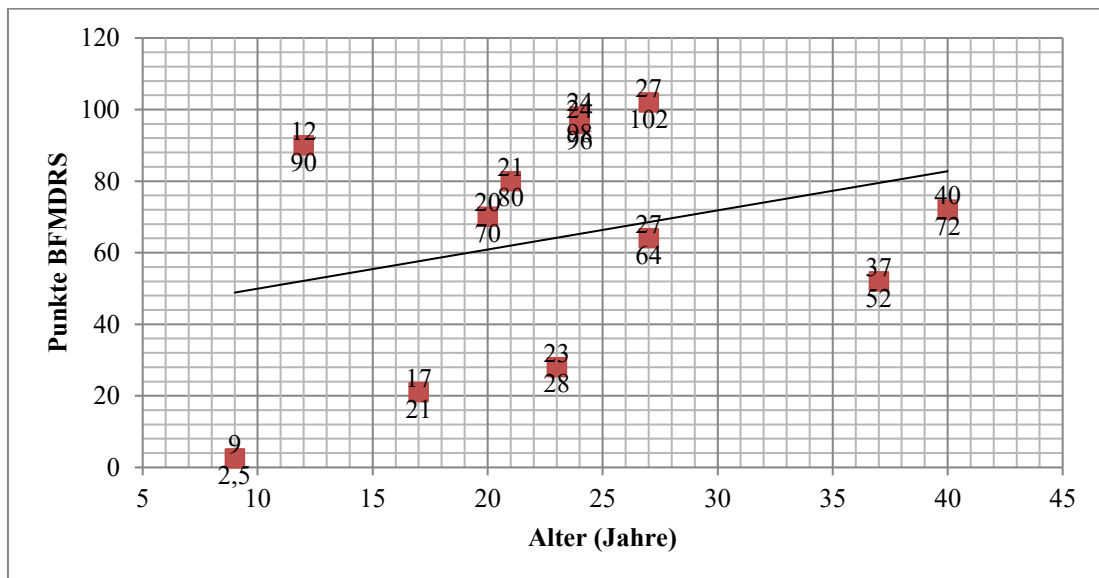


Abbildung 9: BFMDRS in der Bewertung durch Untersucher. Alter (y-Achse und obere Zahl) und erreichte Punkte im jeweiligen Alter (x-Achse, untere Zahl). Korrelationskoeffizient: 0,53, Bestimmtheitsmaß: 0,28.

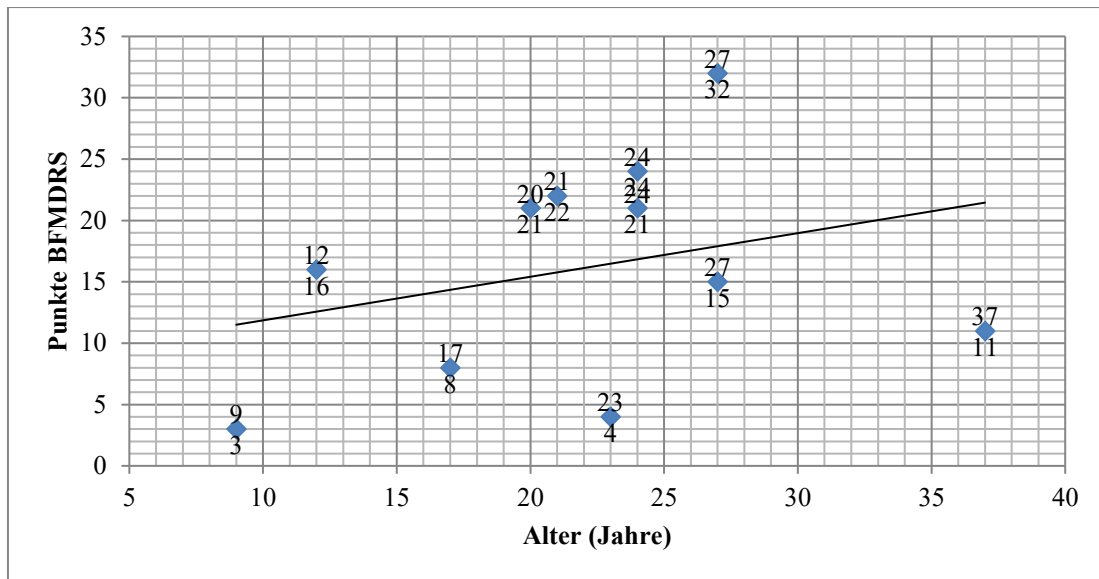


Abbildung 10: BFMDRS in der Selbsteinschätzung. Alter (y-Achse und obere Zahl) und erreichte Punkte im jeweiligen Alter (x-Achse, oberer Wert). Korrelationskoeffizient: 0,57, Bestimmtheitsmaß: 0,33.

In Abbildung 11 sind die Ergebnisse des Vergleichs des BFMDRS von 2007 zu 2010 noch mal als Übersicht dargestellt. Dabei ist der älteste Patient 3_I_1 mit 40 Jahren nach 39 Jahren mit der PKAN-Erkrankung bei 72 Punkten in der Bewertung durch den Untersucher (Movement-Skala) mit einer Steigerung von 20 Punkten in den knapp drei Jahren. Der jüngste Patient 6_0_1 hatte dagegen mit zwölf Jahren nach sechs Jahren Erkrankungszeit 90 Punkte mit einer Steigerung von 87,5 Punkten in knapp drei Jahren.

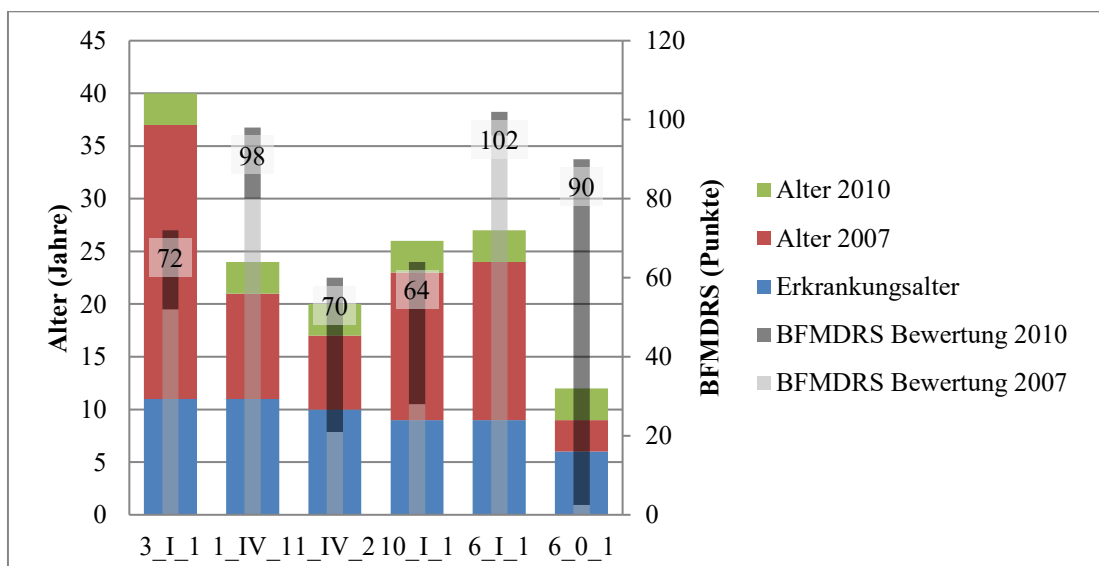


Abbildung 11: Krankheitsverläufe der Patienten mit zwei Untersuchungen mit dem jeweiligen Alter und die jeweiligen Ergebnisse der Mobility-Skala des BFMDRS 2007 und 2010 (Zahl in Kasten BFMDRS 2010).

4.1.3.3 Molekulargenetische Untersuchung und randomisierte Kontrollgruppe

Die 83 molekulargenetisch untersuchten Personen wurden nach Identifizierung der PKAN-Erkrankung auf PANK2-Mutationen untersucht. Die 66 positiven Patienten zeigten eine Mutation im Exon 2 des PANK2-Gens, woraus ein Austausch von Tyrosin zu Cystein an der Position 227 der Aminosäurenstruktur resultiert (Y227C) (Saleheen et al. 2007). 22 Personen waren homozygot, 44 heterozygot, 17 hatten den Wildtyp. Von den 44 Heterozygoten waren 26 Personen Elternteile der Erkrankten, neun waren Geschwister von Erkrankten, sechs Personen Cousins von Erkrankten und eine Person war eine Tante eines Erkrankten.

Homozygote	Heterozygote		Wildtypen
1 IV 1	<i>1 III 1</i>	10 I 3 (s)	3 I 2
1 IV 2	<i>1 III 2</i>	10 I 5 (s)	3 I 3
2 I 1	<i>3 II 1</i>	10 I 6 (c)	5 I 2
3 I 1	<i>3 II 2</i>	<i>10 II 1</i>	5 I 4
4 I 1	<i>4 I 3 (s)</i>	10 II 3 (t)	6 I 4
4 I 2	<i>4 II 1</i>	11 0 3 (c)	6 I 16
5 I 1	<i>4 II 2</i>	11 0 6 (c)	6 III 1
6 0 1	<i>5 II 1</i>	11 0 7 (c)	7 II 2
6 I 1	<i>6 I 5 (s)</i>	11 I 6 (c)	8 I 4
7 I 1	<i>6 II 5</i>	<i>11 II 1</i>	9 III 1
8 I 1	<i>6 II 7</i>	12 I 2 (c)	10 I 2
9 I 1	<i>7 I 3 (s)</i>	<i>12 II 2</i>	10 I 8
10 I 1	<i>7 I 4 (s)</i>	<i>13 II 1</i>	10 II 6
11 I 1	<i>7 II 1</i>	<i>13 II 2</i>	11 0 1
12 I 1	<i>8 I 3 (s)</i>	<i>14 II 1</i>	12 I 3
13 I 1	<i>8 II 1</i>	<i>14 II 2</i>	13 I 6
13 I 5	<i>8 II 2</i>	<i>15 II 1</i>	20 II 2
14 I 1	<i>9 I 3 (s)</i>	<i>15 II 2</i>	
15 I 1	<i>9 I 4 (s)</i>	<i>16 II 2</i>	
15 I 2	<i>9 I 5 (s)</i>	<i>20 I 1</i>	
16 I 1	<i>9 II 1</i>	<i>20 II 1</i>	
21 I 1	<i>9 II 2</i>	<i>21 I 2</i>	
22	44	17	83
26,5 %	53 %	20,5 %	100 %

Tabelle 5: Ergebnisse der Mutationsanalyse auf die c.680 A>G-Mutation. Kursiv geschrieben sind Eltern von Homozygoten, (s) für Geschwister, (c) für Cousins, (t) für Tante. Familie 20 wurde wegen einer Heterozygotie des Patienten ausgeschlossen.

Wie im Teil „Material und Methoden“ schon erwähnt wurden anlässlich einer Wahl die Wähler im Wahllokal zu einer Abgabe einer Blutprobe aufgerufen, was einer gewissen Randomisierung einer Kontrollgruppe innerhalb der Allgemeinbevölkerung der Umgebung von Cabral entspricht. 556 Personen gaben eine Blutprobe ab, die auf eine PANK2-Mutation untersucht wurde. Dabei fanden sich unter den 556 Untersuchten 72

Personen, die eine PANK2-Heterozygotie aufwiesen. Alle positiv Untersuchten wiesen eine Heterozygotie auf eine c.680A>G-Mutation auf. Das entspricht einer prozentualen Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent oder einem individuellen Risiko von 1:7,6 als Einheimischer der Region Cabral, selbst Carrier zu sein. Daraus errechnet sich ein Risiko von 0,004 Prozent (1:244), innerhalb der Bevölkerung ein erkranktes Kind zu zeugen. Ausgehend von dem Bevölkerungswachstum von 1,8 Prozent in der Provinz Barahona im Jahr 2010 (*Censo Nacional de Población y Vivienda 2010*), wären in der Region Cabral mit 14.823 Einwohnern im selben Jahr (*Censo Nacional de Población y Vivienda 2010*) 266,2 Kinder geboren worden (die Geburtenrate explizit für Cabral wurde im Zensus von 2010 leider nicht erhoben). Die rechnerische Inzidenz für das Jahr 2010 läge demnach bei 1,1 Personen für die Region Cabral. Bei einer Überlebenszeit von mindestens 10,7 Jahren, was dem durchschnittlichen Alter der Cabral-Kohorte seit Erkrankungsbeginn zum Zeitpunkt der Erhebungen entspricht, wären rechnerisch mindestens 11 homozygote Personen innerhalb der Bevölkerung von Cabral zu finden. Einer Statistik der UNO-Vertretung in der Dominikanischen Republik nach lag die Geburtenrate über die vorangegangenen vier Jahre konstant zwischen 1,7 und 1,8 Prozent (Tabelle 7).

Bevölkerung Cabral	14.823	
Bevölkerungswachstum 2010 Cabral (berechnet)	266,2	
Erkrankungszuwachs 2010 (berechnet)	1,1	
Heterozygotenfrequenz	12,9 %	
Homozygotenfrequenz ohne Konsanguinität	0,4 %	
Grundfläche	121,6	km ²
Bevölkerungswachstum Barahona pro Jahr	3161	1,8 %
Bevölkerung Barahona	176.011	

Tabelle 6: Auszüge aus dem Censo Nacional de Población y Vivienda von 2010 und der Bevölkerungsstatistik der UNO-Vertretung der Dominikanischen Republik und weiterführende Berechnungen.

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010
Geburten	2960	3036	3238	2981	3161
Geburtenrate	1,7 %	1,7 %	1,8 %	1,7 %	1,8 %

Tabelle 7: Geburtenrate in der Region Barahona. Auszüge aus der Bevölkerungsstatistik der UNO-Vertretung der Dominikanischen Republik aus den Jahren 2006 bis 2010.

4.1.4 Exemplarische Darstellung der Familien

Es sollen vier Familien von Betroffenen vorgestellt werden, die als Beispiel für die Verläufe der Betroffenen PKAN-Erkrankten vor dem Hintergrund der Familiengeschichten zu sehen sind. Familie 1 beinhaltet als Untersuchte zwei erkrankte Brüder und ihre beiden heterozygoten Eltern. Weitere Personen der Familie 1 wurden nicht untersucht, aber die beiden Brüdern wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten 2008 und 2010 gesehen, weshalb anhand der beiden der Progress der Erkrankung innerhalb von zwei Jahren untersucht werden kann.

Familie 10 zeigt eine Familie mit einer Verwandtschaftsbeziehung.

Familien 3 und 7 sind als eine Familie zu betrachten, da eine Verwandtschaftsbeziehung über einen Urgroßonkel des homozygot betroffenen Patienten 3_I_1 existiert, der auch Urgroßvater des homozygot Betroffenen 7_IV_1 ist. Der Stammbaum der Familien 3 und 7 ist der größte erhobene Stammbaum der Kohorte aus Cabral.

Familie 11 zeigt mit ihren Zweigen und mehreren getesteten Individuen die Verteilung der Heterozygotie der Mutation.

4.1.4.1 Familie 1

Der Familienstammbaum der Familie 1 enthält 52 genannte Personen. Die letzte Generation IV enthält die Patienten 1_IV_1 und 1_IV_2, die beide die homozygote c.680A>G-Mutation haben, sowie eine klinisch und molekulargenetisch nicht untersuchte kleine Schwester, die zum Zeitpunkt der Untersuchung der beiden Brüder ohne Symptome einer PKAN schien. Beide Elternteile (Vater 1_III_1 und Mutter 1_III_2) waren jeweils heterozygot für die c.680A>G PANK2-Mutation. In der Familienanamnese wurden Ataxie, Dystonie und mentale Retardierung von mehreren Personen genannt, die jedoch nicht im Stammbaum separat gezeichnet wurden.

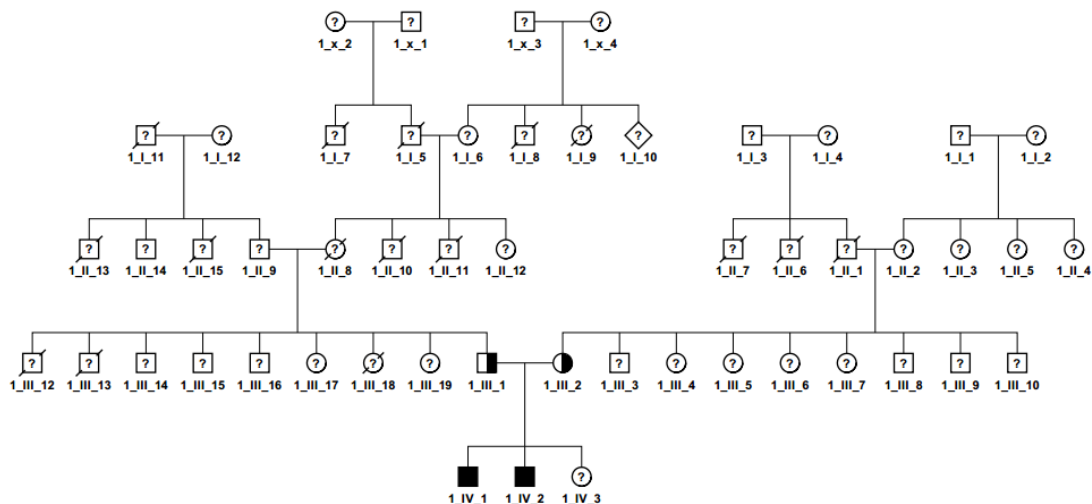


Abbildung 12: Stammbaum Familie 1. Darstellung nach internationalen Konventionen.

Die fünfköpfige Familie (Eltern 1_III_1 und 1_III_2 mit ihren Kindern 1_IV_1, 1_IV_2 und 1_IV_3) lebt mit zwei weiteren Verwandten in einem Haus mit zwei Zimmern. Fließend Wasser, Licht, Gas, Kanalisation und Klimaanlage sind vorhanden, und jedes Kind schläft in einem vernünftigen Bett. Es wird nicht geraucht und sonst auch keinerlei Drogen konsumiert. Die Mutter nahm während der beiden Schwangerschaften der Erkrankten Eisen zu sich, war jedoch zu keinem Zeitpunkt Noxen wie Strahlung oder embryotoxischen Medikamenten oder Erkrankungen ausgesetzt.

Untersuchungsergebnisse 2007

1_IV_1 wurde 2007 erstmals untersucht. Im Alter von 21 Jahren waren es zehn Jahre nach dem vermeintlichen Krankheitsbeginn. Mit 163 cm Körpergröße und 45 kg Gewicht hatte er einen Body-Mass-Index von 16,9 kg/m² und damit Untergewicht. Laut der Anamnese hat er eine normale Kindesentwicklung bis zum Alter von elf Jahren durchgemacht. Er entwickelte eine dystone Fehlhaltung der Hände und Füße mit Beugung der Handgelenke und Extension der Finger. Ebenso hatte er unter einer „Hyperextension der Füße“ mit Einschränkung der Gehfähigkeit gelitten. Die Beschwerden hatten mit der Zeit zugenommen, und mit 17 Jahren war eine unwillkürliche Protrusion der Zunge hinzugekommen, die das Sprechen stark beeinflusste.

Ferner zeigte er eine Dystonie im Gesicht, eine Zungenprotrusion und eine Torticollis. Ebenso zeigte er eine Skoliose und einen Klumpfuß. Die Sprachbildung war als „Dysphasie“ gestört. Die Muskelkraft wurde an allen Extremitäten mit Kraftgrad 5/5 gesehen. Bizeps- und Trizepssehnenreflex ließen sich beidseits nicht auslösen, der

Brachioradialreflex wurde mit „+“ der Patellarreflex mit „3+“ und der Achillessehnenreflex mit „2+“ bewertet. Die Dystonie wurde insgesamt mit „generalisiert“ beschrieben.

In den Videos zeigt sich 1_IV_1 mit einer unwillkürlichen Zungenprotrusion (siehe Abbildung 29, wie alle folgenden in Abschnitt 11.1 Bildbeilagen). Es besteht eine Sprachstörung im Sinne einer Dysarthrie. Die Artikulation ist in der Lautbildung verändert und in Abbildung 30 mit dem Beispiel von „La“ beispielhaft dargestellt. Insbesondere die alveolare Lautbildung (Normalform: Apex linguae mit Alveolus dentalis) klingt eher palatalisiert. Ein zweites Beispiel in Abbildung 31 zeigt die Zungenführung während der Artikulation des stimmlosen alveolaren Frikativs „Se“ (deutsche lautliche Realisierung „ße“), der in diesem Fall nicht typisch alveolar (koronal-dental-alveolar), sondern eher wie ein stimmloser palataler Plosiv an den Alveolen (in diesem Fall Dorsum linguae mit Alveolen) gebildet wird. Eine Dysphonie im Sinne einer Heiserkeit besteht nicht. Das Sprachverständnis scheint nicht verändert. Es besteht kein Anhalt für einen Blepharospasmus (Lidkrampf). Im Armhalteversuch (Abbildung 32) besteht keine Absinktendenz, jedoch ist die Pronation des rechten Armes gegenüber dem linken eingeschränkt. Die Zielbewegung im Finger-Nase-Versuch zeigt beidseits keine pathologischen Befunde. Der Fuß-Tipp-Versuch (Abbildung 33) erfolgt mit unregelmäßigem Tippen, insbesondere der linke Fuß ist beeinträchtigt im Sinne einer Dysdiadochokinese, und die Bewegung sistiert nach kurzer Zeit nach einer bogenförmigen Bewegung mit dem im Kniegelenk gestreckten linken Bein und flektiertem Fußgelenk. Der Hacken-Schienbein-Versuch zeigt weder eine Ataxie, noch einen Tremor, eine Dysmetrie oder eine Athetose.

In der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale erreichte er in der Bewertung durch einen Arzt eine Gesamtpunktzahl von 80 von 120 Punkten mit 22 von 30 Punkten in der Disability-Skala.

1_IV_2 wurde wie sein älterer Bruder ebenso 2007 erstmals untersucht. Er war zu dem Zeitpunkt 17 Jahre alt und hatte seit sieben Jahren Symptome von PKAN. Mit 161 cm und 50,4 kg hatte er einen Body Mass Index von 19,4 kg/m² und war damit knapp unterhalb der 25. Perzentile des BMIs von 17-jährigen Jungen. Dabei ist jedoch das Gewicht mit der 5. Perzentile zu bedenken und die Größe unterhalb der 5. Perzentile. Im Gegensatz zu seinem Bruder zeigt 1_IV_2 nur eine geringe Zungenprotrusion, die sich nur bei Konzentration auf andere Aufgaben zeigt, aber eine Dysphasie und eine Torticollis. Ebenso zeigte er eine Skoliose und einen Klumpfuß. Die Muskelkraft wurde

an allen Extremitäten mit Kraftgrad 4/5 gesehen. Der Bizepssehnenreflex ließ sich beidseits mit „2+“ auslösen, der Patellarreflex mit „2+“ und der Achillessehnenreflex ebenso mit „2+“. Die Dystonie wurde insgesamt auch als „generalisiert“ beschrieben.

1_IV_2 zeigt sich in den Videos mit Zungenprotrusion bei Konzentration auf andere Aufgaben (Abbildung 35). Die rechte Hand scheint dyston. Es ist kein Blepharospasmus sichtbar und lässt sich auch nicht provozieren. Auch bei 1_IV_2 besteht eine Sprachstörung im Sinne einer Dysarthrie. Wie in Abbildung 36 dargestellt, besteht eine Minderung der Bewegung der Zunge, hier beispielhaft durch die Wörter „LA“ (1) und „BA“ (2). Auch hier klingt die Wortbildung eher palatalisiert.

Mundöffnung und Mundschluss sind uneingeschränkt möglich und nicht erschöpflich. Der Armhalteversuch zeigt keine einseitige Absinktendenz. Der Finger-Nase-Versuch zeigt keinen Intentionstremor, jedoch eine Hypermetrie beim Zeigen auf die Nase beidseits, die jedoch am ehesten als eine falsche Untersuchungsanweisung zu interpretieren ist, da am Finger eine Eumetrie erreicht wird (Abbildung 37). Der Fuß-Tipp-Versuch zeigt wie beim Bruder eine Verlangsamung am linken Fuß, ebenso im Sinne einer Bradydiadochokinese. Laufen ist ohne Probleme möglich, die rechte Hand wird vermindert mitgeschwungen. Die Kehrtwende wird mit mehreren kleinen Schritten durchgeführt, die jedoch von der Kamera nicht erfasst werden. Rückwärtslaufen ist frei und ohne Fallneigung möglich. Der Hacken-Schienbein-Versuch zeigt weder eine Ataxie noch einen Tremor, eine Dysmetrie oder eine Athetose. In Ruhe im Liegen ist der rechte Fuß in Klumpfußstellung. Die Schriftprobe mit der rechten Hand (Abbildung 38) präsentiert die dystone rechte Hand. Der Stift wird mit der linken Hand in der rechten Hand positioniert. Das Geschriebene an sich ist aufgrund der Bildqualität nicht erkennbar. Es scheint keine Mikrographie vorzuliegen, das Schreiben ist jedoch verlangsamt.

In der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale erreichte er bei der Bewertung durch einen Untersucher eine Gesamtpunktzahl von 21 von 120 Punkten mit 8 von 30 Punkten in der Disability-Skala mit der multifokalen Dystonie.

Untersuchungsergebnisse 2010

1_IV_1 war 2010 24 Jahre alt und hatte seit 13 Jahren Symptome von PKAN.

Laut den Untersuchungsprotokollen wurde sein Gesicht als „disabled“ beschrieben. Die Augen zeigten eine Parese beim Blick nach unten, ebenso wurde eine Skoliose beschrieben. Eine Kommunikation war aufgrund einer Anarthrie nicht möglich, und die bekannte Zungenprotrusion wurde abermals beschrieben. Der Kopf wurde anteroflexiert

mit einer Tendenz nach rechts gehalten. Die Rumpfflexion war normal, eine Extension oder Seitbeugung war jedoch nicht möglich. Der rechte Arm war stärker beeinträchtigt gewesen als der linke, der Finger-Nase-Versuch war rechts auch schlechter gewesen als links, ohne dass weitere Angaben gemacht wurden. Schnelle repetitive Bewegungen waren stark verlangsamt. Der Stand präsentierte sich normal ohne Fallneigung, Laufen wurde nicht überprüft. Eine Handschriftprobe sei mit beiden Händen nicht möglich gewesen. Die Füße zeigten mehr Spastik als die anderen Extremitäten.

1_IV_1 erreichte an den oberen Extremitäten einen Kraftgrad von 4/5 und an den unteren von 5/5.

In den Videos zeigt sich 1_IV_1 weiterhin mit der Zungenprotrusion. Der Mundschluss ist eingeschränkt. Eine Torticollis ist sichtbar, jedoch kein Blepharospasmus. Der Finger-Nase-Versuch wird metrisch und zielsicher beidhändig durchgeführt. Die linke Hand präsentiert sich mit einer leichten Einschränkung der Extension der Phalangen, der Pinzettengriff ist möglich, und in Ruhe zeigt sich ein leichter Tremor. Die rechte Hand ist demgegenüber sehr viel stärker betroffen und stellt sich wie in Abbildung 40 dar. In Ruhe wird die Hand wie eine Krallenhand gehalten, wobei der Daumen oppositioniert wird. Das Handgelenk ist extendiert. Der Fuß-Tipp-Versuch zeigt nur minimale Bewegungen. Aufstehen ist ohne Hilfe möglich, bei Provokation zeigt sich jedoch eine Fallneigung nach hinten wie nach vorne. Der Gang ist stark eingeschränkt, der Patient muss sich mit einer Hand an der Wand stützen, um nicht zu fallen. Im Laufen ist die Bewegung stockend und die Beinbewegung ausladend (Abbildung 41). Zur Drehung nach links (Abbildung 42) hält sich der Patient an einem Tisch fest und zieht das rechte Bein ungenügend nach. Auf seinem instabilen linken Standbein kippt er nach hinten, zeigt keine Nachschrittbewegung zur Kontrolle und muss durch einen Helfer gefangen werden. Bei dem danach folgenden Stand ist der Klumpfuß links erkennbar (Abbildung 43). Es herrscht eine komplette Anarthrie. Bei der Lautbildung „La“ ist kein Ton vokalisierbar (Abbildung 44). Für die Schriftprobe wird der Stift in die dystone linke Hand des Patienten gelegt. Sie ist unleserlich, es liegt keine Mikrographie vor. Beim Spiralen-Zeichnen der linken Hand zeigt diese sich sehr viel weniger beeinträchtigt. Der Stift kann gut gegriffen und gehalten werden, das Ergebnis der Spirale ist jedoch schlecht mit von groß nach klein gehenden, unkontrollierten Kreisen. Im BFMRDS erreichte er bei der Bewertung durch den Untersucher 98 von 120 Punkten mit 24 von 30 Punkten in der Disability-Skala.

Der Patient wurde über 13 Monate mit Levodopamin (500 mg/d) und Carbidopamin (50 mg/d) behandelt, was jedoch keinen Benefit brachte und wieder abgesetzt wurde.

1_IV_2 war 2010 20 Jahre alt und damit fast so alt wie der ältere Bruder zur ersten Untersuchung im Jahr 2007 und hatte seit zehn Jahren Symptome von PKAN.

Im Gesicht wurde er in der körperlichen Bewertung als „mild disabled“ beschrieben. Ebenso seien seine Augen „mild disabled“ gewesen. Er litt unter einer Skoliose und einem Klumpfuß, die Stimme habe sich heiser angehört und er sei in der Kommunikation eingeschränkt gewesen. Es zeigte sich eine Zungenprotrusion. Der Kopf wurde in Ruhe leicht nach links geneigt. Die Körperhaltung war insgesamt etwas extendiert mit Tendenz nach links. Schnelle repetitive Bewegungen waren an beiden Armen und beiden Beinen stark verlangsamt. Der gerade Stand war ohne Fallneigung möglich, Laufen nur eingeschränkt. Der Griff der beiden Hände und das Zeichnen von Kreisen und Spiralen waren stark eingeschränkt, das Schreiben nicht möglich. Die Reflexe sind beidseits 2+, es zeigt sich ein Spasmus mit Bewegungseinschränkungen in den Ellenbogen, der rechten Hand und im linken Bein.

In den Videos ist er im Schriftbild stark eingeschränkt. Die rechte Hand ist jedoch dyston, und der Griff ist vergleichbar mit dem Griff in den Videos drei Jahre vorher. Die linke Hand wird grotesk gehalten. Ein Pinzettengriff scheint nicht mehr möglich. Das Kreiszeichnen ist beidseits ohne Tremor, es zeigen sich keine überschweifenden oder verminderten Bewegungen, jedoch zeichnet er den Kreis mehr durch eine Bewegung aus dem Schultergelenk mit fixierter Hand.

Im BFMARDS erreichte er bei der Bewertung durch einen Untersucher 70 von 120 Punkten mit 21 von 30 Punkten in der Disability-Skala.

Es ist dokumentiert, dass 1_IV_2 über eine Zeit mit Levodopamin (125 mg/d), Carbidopamin (12,5 mg/d) und Trihexifenidil behandelt wurde. Die Therapie zeigte aber wie bei seinem Bruder keinen Benefit und wurde wieder abgesetzt.

Vergleich

Die beiden Brüder der Familie 1 liegen altersgemäß vier Jahre auseinander. Der ältere Bruder 1_IV_1 war damit 2007 nur ca. ein Jahr älter als sein jüngerer Bruder 1_IV_2 im Jahre 2010. 1_IV_1 zeigt über die drei Jahre eine Differenz von 18 Punkten in der Bewertung des BFMDRS durch einen Untersucher und eine Differenz von zwei Punkten in der Selbsteinschätzung (Disability). Das entspricht sechs Punkten der Bewertung und 0,66 Punkten Selbsteinschätzung pro Jahr. Die Differenz von 1_IV_2 betrug von 2007 zu 2010 49 Punkte in der Bewertung und 13 Punkte in der Selbsteinschätzung, was 16,3

Punkten pro Jahr in der Bewertung und 4,33 Punkten in der Selbsteinschätzung entspricht.

In der Zeit zwischen den beiden Untersuchungen hat damit der jüngere Bruder 1_IV_2 subjektiv und objektiv eine größere Zunahme seines Behinderungsgrades und einen höheren Selbstständigkeitsverlust durch die Erkrankung erfahren. Die Videoanalyse zeigte ein Voranschreiten der Erkrankung, die durch den BFMDRS objektiviert wurde.

4.1.4.2 Familie 10

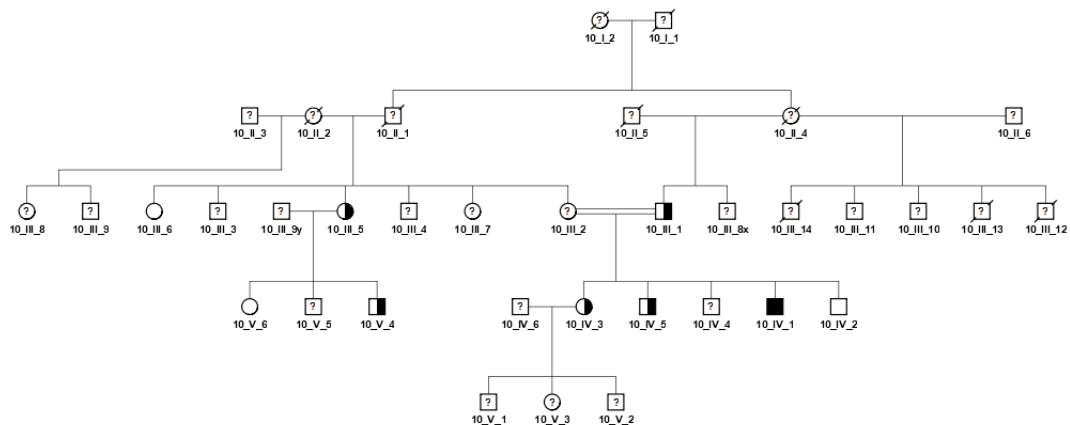


Abbildung 13: Stammbaum Familie 10.

Der Stammbaum der Familie 10 beinhaltet 36 Personen in fünf Generationen. Einziger homozygoter Träger der PANK2-Mutation c.680A>G ist 10_IV_1. Sein Vater 10_III_1 und zwei seiner Geschwister (10_IV_3 und 10_IV_5) sowie der Großcousin 10_V_4 und dessen Mutter 10_III_5 sind heterozygote Träger der Mutation. 10_III_6, 10_V_6 und 10_IV_2 wurden ebenso untersucht, bei ihnen wurde jedoch molekulargenetisch keine Mutation gefunden. Als Besonderheit besteht zwischen 10_III_2 und 10_III_1 eine Verwandtschaftsbeziehung, sie haben die gemeinsamen Großeltern 10_I_1 und 10_I_2.

4.1.4.3 Familie 3 und 7

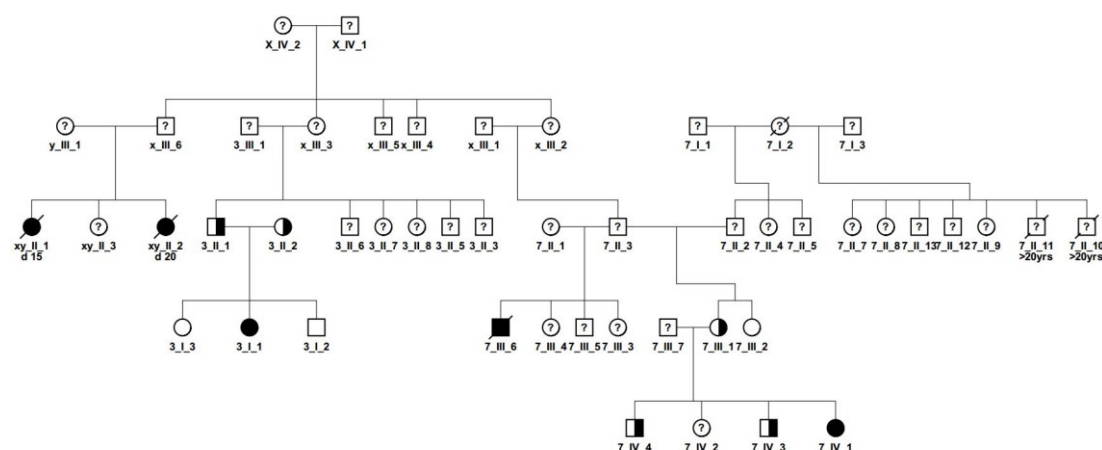


Abbildung 14: Stammbaum Familien 3 und 7.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit der Tabellen und Originaldaten wurde auf eine Anpassung der ursprünglichen, fehlerhaften Generationennummerierung verzichtet. In Familie 3 ist die jüngste betroffene Generation römisch eins (I), deren Elterngeneration römisch zwei (II), bei der Familie 7 ist die jüngste Generation römisch vier (IV), deren Elterngeneration römisch drei (III) bis zu der Urgroßelterngeneration römisch eins (I). Die älteste Generation (Individuen X_IV_2 und X_IV_1) ist damit die gemeinsame älteste Generation beider Familien.

In dem Stammbaum der Familien 3 und 7 sind 49 Personen über 5 Generationen aufgeführt. Ab der dritten Generation sind Todesfälle von Personen verzeichnet, die jünger waren als 20 Jahre (xy_II_1 mit 15 Jahren, xy_II_2 mit 20 Jahren). Weiterhin sind die heterozygoten Eltern (3_II_1 und 3_II_2) von Patient 3_I_1 und seiner beiden gesunden (Wildtyp) Geschwister 3_I_3 und 3_I_2 in dieser dritten Generation zu finden. Die andere Seite der Familie (Familie 7) hat ab der vierten Generation den mit einer schweren Bewegungsstörung verstorbenen 7_III_6 und die heterozygote Mutter (7_III_1) der jüngsten Generation. Die jüngste, fünfte Generation hat mit 7_IV_1 einen homozygoten Betroffenen und zwei heterozygote Brüder (7_IV_4 und 7_IV_3) sowie eine weitere, nicht untersuchte Schwester (7_IV_2).

Die Besonderheit der Familien 3 und 7 ist zum einen die Größe (49 Personen), zum anderen sind hier zwei weitere Todesfälle protokolliert (xy_II_1 und xy_II_2), die zwar nicht humangenetisch untersucht werden konnten, aber einen hochgradigen Verdacht auf eine dystone Grunderkrankung haben und mit 15 (xy_II_1) und 20 (xy_II_2) Jahren verstarben. In den Protokollen der ersten Untersuchung von 2007 sind insgesamt drei Cousins („Primos“) genannt, die eine dystone Bewegungsstörung aufgewiesen haben.

Ob damit auch die beiden bekannten Cousins (xy_II_1 und xy_II_2) von 3_II_1 gemeint sind, lässt sich aus den Daten nicht ersehen. Weiterhin ist eine Großmutter bekannt, die Parkinson hatte. Bei dieser ist aufgrund der häufigen Infertilität bei PKAN-Patienten eine Homozygotie der PANK2-Mutation unwahrscheinlich.

4.1.4.4 Familie 11

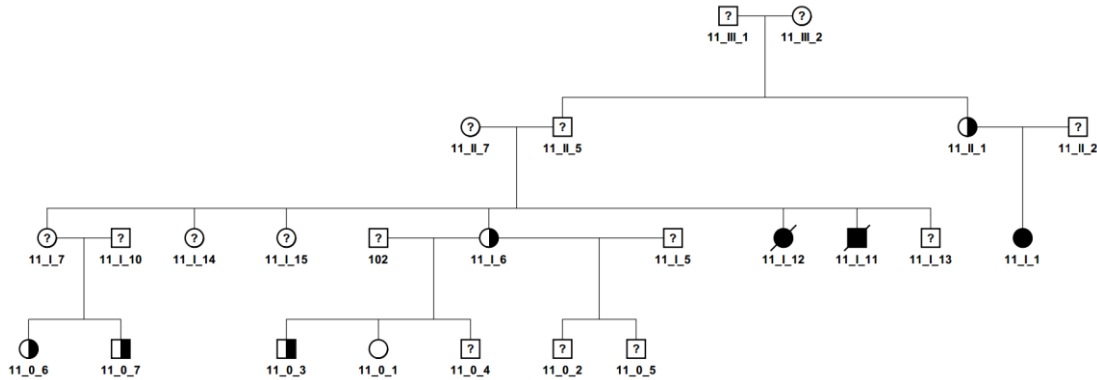


Abbildung 15: Stammbaum Familie 11.

Familie 11 zeigt eine weitere Familie mit mehreren anamnestisch kranken Personen. 11_I_1 ist erkrankt und homozygot von einer heterozygot getesteten Mutter (11_II_1). Der Vater wurde nicht getestet. Der Bruder von 11_II_1 hatte sieben Kinder, wovon zwei Kinder früh mit Bewegungsstörungen starben und daher eine PKAN naheliegt, insbesondere da ein weiteres Kind (11_I_6) heterozygot getestet wurde. Dieses Kind hat mit zwei Vätern wiederum Kinder bekommen, wovon aus einer Verbindung zwei Kinder getestet wurden und ein Kind (11_0_3) heterozygot ist sowie ein Kind (11_0_1) keine Mutation hat. Unter den Geschwistern von 11_I_6 hatte eine Schwester noch zwei Kinder (11_0_6 und 11_0_7), die beide ebenso eine Heterozygotie für die Mutation aufwiesen.

4.2 Die Literaturrecherche

In der Literatur existiert keine Meta-Analyse zu der Symptom- und Altersverteilung von PKAN-Erkrankungen. Im Abschnitt Material und Methoden wurde die Art der PubMed-Suche dargestellt, die zu den folgenden Daten führte.

In der Suche wurden 1679 Artikel durchsucht, die auf die Suchparameter zutrafen und insgesamt 100 Case reports aus 36 Publikationen mit einschlossen. Von den 137 bekannten Mutationen der HGMD-Liste von 2014 sind bei den 100 Fällen 63 Mutationen aufgeführt. 34 Personen waren weiblich, 54 männlich und bei zwölf ist das Geschlecht nicht genannt worden. 81 Personen (81 %) waren zum Zeitpunkt der

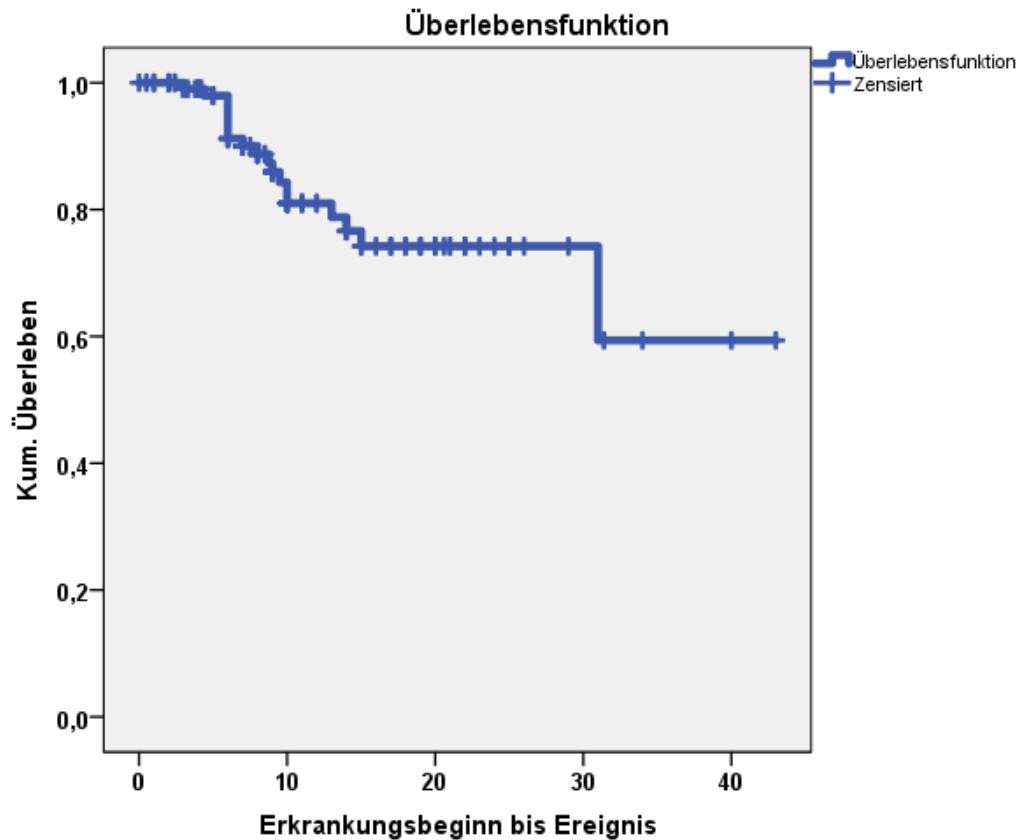
Publikation noch am Leben, 19 (19 %) waren verstorben. Im Mittel waren die Personen zum Erkrankungsbeginn 12,8 Jahre alt (Median 10, IQR 6 – 17) und die 19 verstorbenen Personen hatten ein durchschnittliches Alter von 15,4 (13, 10 – 17) Jahren.

Patienten (n)	100
Mutationen (n)	63
Weiblich (n (%))	34 (34)
Männlich (n (%))	54 (54)
Ohne Geschlechtsangabe (n(%))	12 (12)
Lebend (n (%))	81 (81)
Verstorben (n (%))	19 (19)
Alter bei Erkrankungsbeginn (Median (IQR))	10 (6 – 17)
Todesalter der Verstorbenen (Median (IQR))	13,5 (8,9 – 17,8)

Tabelle 8: Basisdaten der Personen in der Literaturrecherche.

Der längste Krankheitsverlauf war 31 Jahre. Alle eingeschlossenen Personen überlebten mindestens fünf Jahre mit der Erkrankung. 50 Prozent der Patienten haben einen Krankheitsverlauf von bisher länger als 8,5 Jahre.

Von den Verstorbenen überlebte die Hälfte der Personen acht Jahre nach Erkrankungsbeginn. Der längste Krankheitsverlauf von 31 Jahren war auch die längste Gesamtüberlebenszeit bis zum Tode. Die Verstorbenen haben mindestens 4,4 Jahre überlebt. Bezogen auf die Gesamtgemeinheit zeigt die in Abbildung 16 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve 19 Ereignisse (verstorben), woraus sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 98 Prozent ergibt (95 % CI 95-100 %). Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 81 Prozent (95 % CI: 72-90 %) und die von 20 Jahren bei 74 Prozent (95 % CI: 63-85 %).



Zeit	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Personen unter Risiko	112	89	50	31	19	9	5	2	1

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten der Literaturrecherche einschließlich der Cabral-Kohorte. Von 113 Fällen wurden 19 Ereignisse (Tod) eingefügt, 94 Fälle wurden zensiert (nicht gestorben).

Von den 100 Personen mit der Angabe zum Erkrankungsbeginn waren 58 Personen zum Zeitpunkt der Ersterscheinung der Erkrankung zehn Jahre alt oder jünger, wovon 25 Personen fünf Jahre alt oder jünger waren. 25 Personen waren zwischen elf und 20 Jahre alt, 17 Personen waren älter als 20 Jahre.

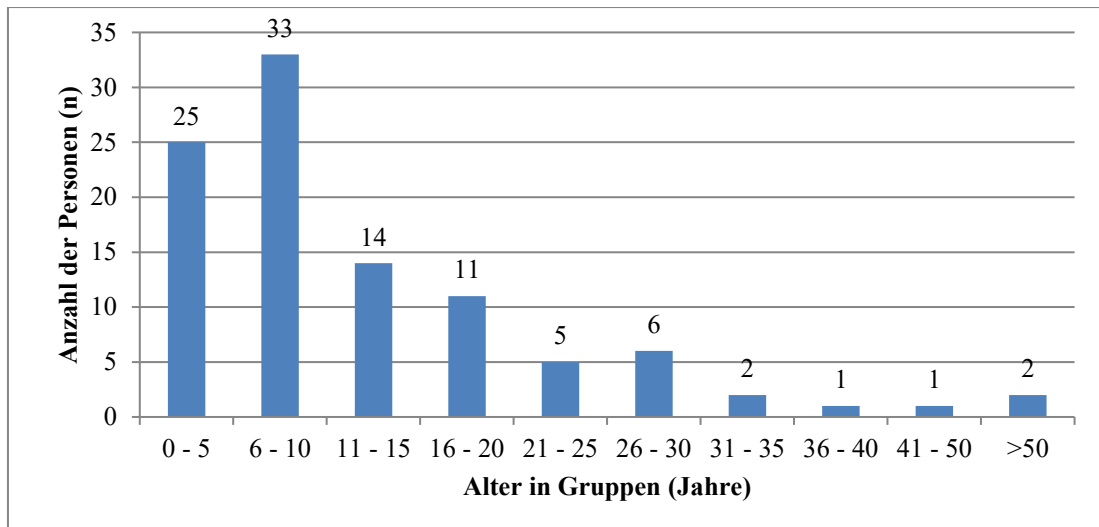


Abbildung 17: Alter zum Erkrankungsbeginn der Personen aus der Literaturrecherche. Die jeweilige Anzahl der Personen im jeweiligen Altersabschnitt steht über dem jeweiligen Balken.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die eingeschlossenen Personen im Median zehn (IQR 5,75 – 17, Min 0,5, Max 63) Jahre alt.

Von 22 Personen gab es Angaben zur „Meilensteine der Kindheit" mit Sitzen, Laufen und Sprechen. 15 Personen wurden mit einer normalen Kindesentwicklung beschrieben. Sieben Personen waren als Kinder aufgrund einer verzögerten Entwicklung schon früh auffällig.

Von 58 Personen lagen die Ergebnisse einer MRT-Untersuchung vor. 56 Personen (96,5 %) wurden mit einem Eye-of-the-Tiger-sign berichtet, bei zwei Personen (3,4 %) wurde kein Eye-of-the-Tiger-sign gesehen.

4.2.1 Symptome

Bei 63 Personen der Literaturrecherche wurde auch der Grund der Erstkonsultation eines Arztes oder die anfänglichen Symptome dokumentiert. Der Erkrankungsbeginn wird bei 28 Personen mit Fallneigung oder Dystonie der unteren Extremitäten angegeben. 23 Personen hatten eine Dystonie der oberen Extremitäten. Bei acht Personen wurde eine allgemeine Einschränkung einer Extremität angegeben. Weitere acht Personen zeigten initial psychiatrische Auffälligkeiten, sechs Personen Sprachstörungen, fünf Personen Sehstörungen, weitere vier Personen zeigten einen Tremor und zwei Personen wurden mit einer Entwicklungsstörung beschrieben.

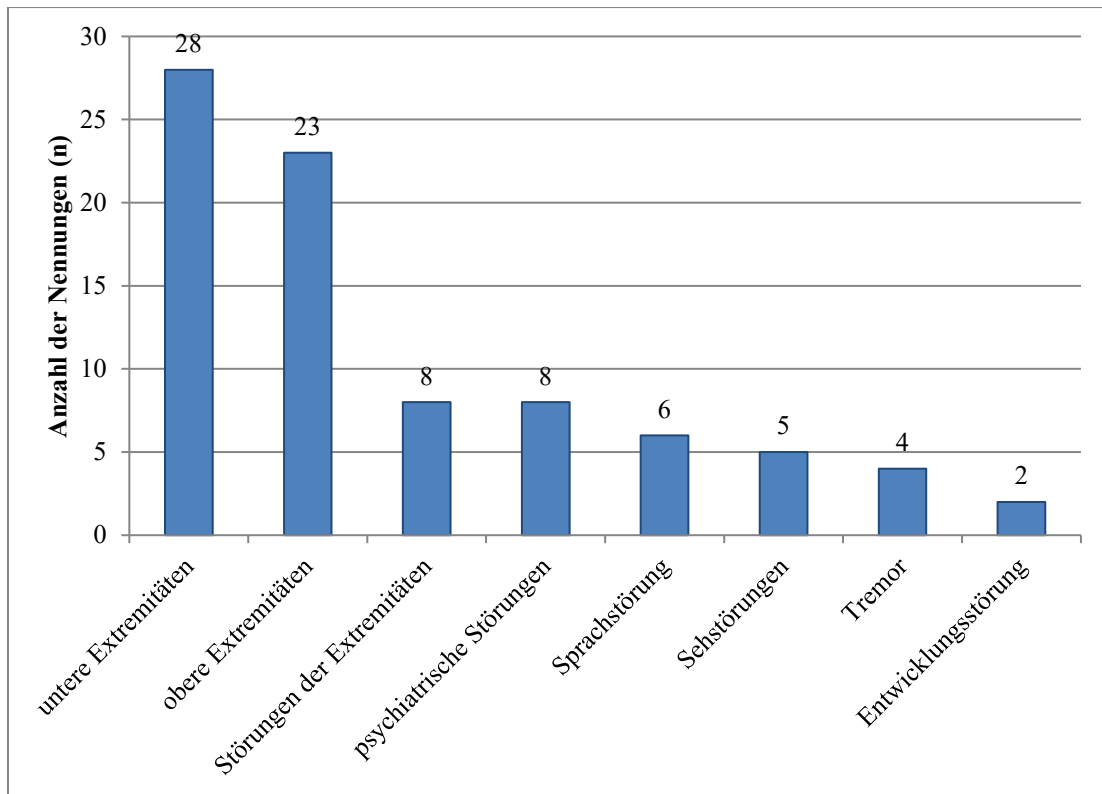


Abbildung 18: Symptome zum Erkrankungsbeginn der Literaturrecherche.

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zeigten 63 Personen eine generalisierte Dystonie, sieben Personen wurden mit einer fokalen Dystonie beschrieben, und 42 Personen hatten eine oropharyngeale Dystonie. Die Nennung von mehr als 100 Personen kommt durch die Mehrfachnennung bei der generalisierten und oropharyngealen Dystonie. Bei sieben Personen wurde außerdem eine Choreoathetose genannt.

Die Symptomverteilung stellte sich wie in Abbildung 19 dar. Bei 62 Personen wurde eine Dysarthrie gefunden, 60 Personen wurden mit Gangproblemen beschrieben. 36 Personen hatten eine kognitive Einschränkung und 35 hatten eine Retinopathia pigmentosa. Bei 30 Personen wurde eine Dysphagie beschrieben, 22 mit einer „Rigidität“. 13 hatten einen Tremor, bei weiteren 13 waren „Pyramidenzeichen“ vorhanden, fünf hatten extrapyramidale Zeichen. Eine Ataxie bestand bei fünf Personen und vier hatten eine Zungenprotrusion. Zwei Personen wurden mit Krampfanfällen beschrieben, weitere zwei Personen hatten einen Blepharospasmus.

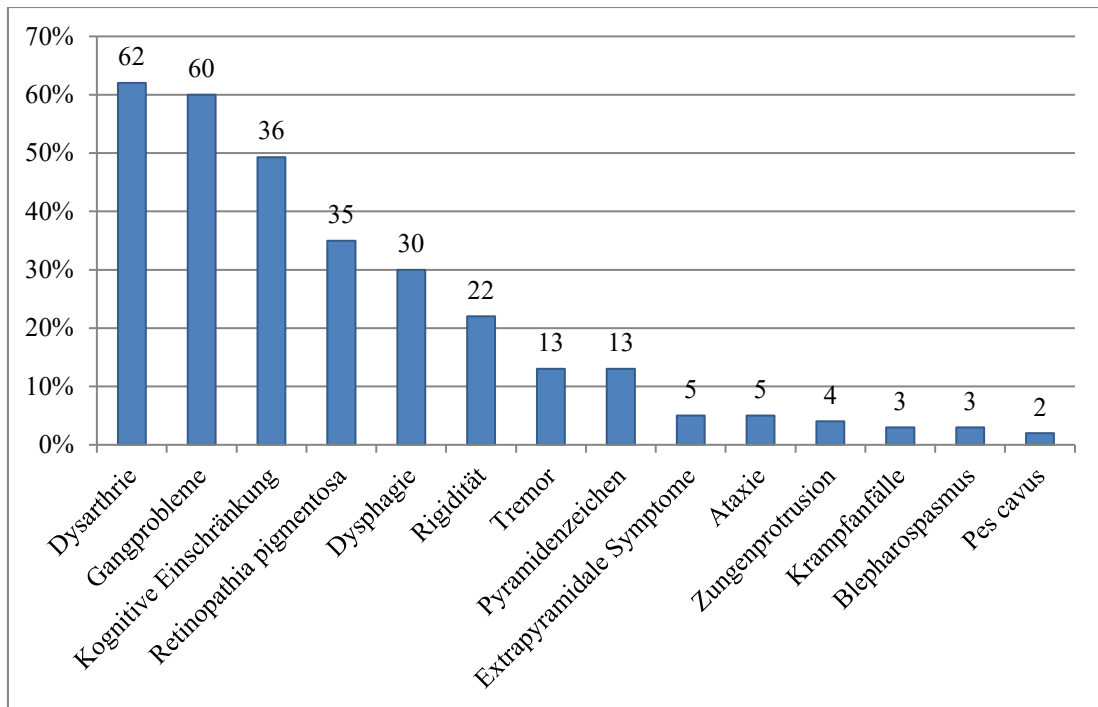


Abbildung 19: Symptomverteilung der Kohorte der Literaturrecherche zur letzten Untersuchung. Über den Balken ist jeweils die Anzahl der betroffenen Personen angegeben. n=100

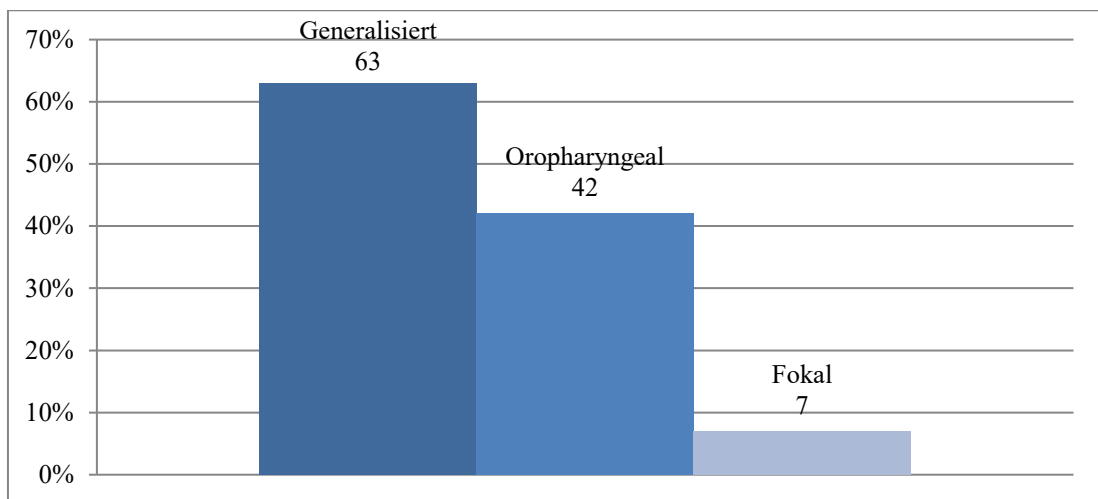


Abbildung 20: Einteilung der Dystonie bei der Literaturrecherche. Über den Balken ist jeweils die Anzahl der betroffenen Personen angegeben. n=100

4.2.2 Scores

Von 21 Personen wurden verschiedene Scores untersucht. Die 21 Personen hatten dabei ein medianes Alter von 33 (IQR 16 – 40, Min 10, Max 57) Jahren und hatten damit eine mediane Überlebenszeit seit Erkrankungsbeginn von 10 (IQR 6 – 22, Min 2, Max 34) Jahren. Von insgesamt 14 Personen wurde eine Mini-mental-state examination (MMSE) angefertigt, eine Untersuchung, die Hinweise auf eine Demenz und deren Schweregrad gibt und einen Median von 28 (IQR 28 – 29) von 30 Punkten ergab. Bei zwei dieser

Personen wurde außerdem eine Fullerton Advanced Balance Scale durchgeführt, einen Test für die Gleichgewichtsfähigkeit, wobei die beiden Personen 14 und 12 von 18 Punkten erreichten. 18 Personen erhielten eine Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale-Untersuchung. Im Mittel wurden 75,4 (Median 72,3, IQR 47,5 – 95, Min 23, Max 120) von 120 Punkten in der Movement-Skala (Bewertung durch den Untersucher) und 22,3 (Median 26, IQR 15,5 – 29, Min 7, Max 30) von 30 Punkten in der Disability-Skala (Selbsteinschätzung des Patienten) erreicht. Dabei waren die mit dem BFMDRS untersuchten Personen im Mittel 23,2 (Median 16,9, IQR 12,3 – 34,5, Min 10, Max 56,4) Jahre alt und zeigten damit durchschnittlich 11,9 (Median 7, IQR 4,5 – 19,3, Min 2, Max 34) Jahre Symptome der PKAN.

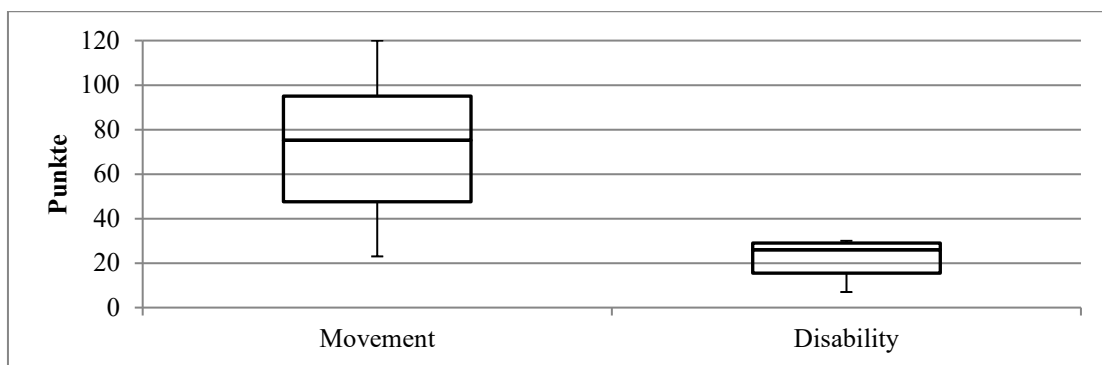


Abbildung 21: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale-Ergebnisse der Literaturrecherche bei n=18.

4.2.3 Mutationen

Von den 100 Personen wurden 99 mit Angabe der Mutation oder der resultierenden Aminosäurefolge veröffentlicht. Dabei wurden insgesamt 148 veränderte Genloki mit 62 unterschiedlichen Mutationen gefunden. 45 Personen hatten eine homozygote Mutation eines Allels. 44 Personen hatten eine Compound-Heterozygotie mit zwei unterschiedlichen Mutationen von zwei Allelen und drei Personen von drei Allelen. Von sechs Personen ist nur die Änderung der Aminosäuresequenz des Proteins bekannt, wobei es sich um vier unterschiedliche Aminosäurewechsel handelt. Die Mutationen der Genloki zeigten in 104 (70,3 %) Fällen eine Substitution (Vertauschung einer oder mehrerer Basen durch eine andere, also eine Punktmutation: TTACT --> TTGCT) mit 47 (74,6 %) unterschiedlichen Mutationen, in 26 (17,6 %) Fällen eine Deletion (Verlust einer oder mehrerer Basen ohne Ersatz: TTACT --> TT-CT) mit neun (14,5 %) unterschiedlichen Mutationen, in fünf (3,4 %) Fällen eine Duplikation (eine Verdopplung einer Frequenz TTACT --> TTACACT) mit der identischen Mutation (1,6

%), in vier (2,7 %) Fällen eine Insertion (eine Einfügung einer oder mehrerer Basen, z. B. TTACT --> TTCGCACT) mit vier (6,5%) unterschiedlichen Mutationen und in 2 (1,4%) Fällen eine Indel (eine Kombination von Deletion und Insertion, z. B. TTACT -> TT-TAC) mit einer identischen Mutation (1,6%). Bei sechs Personen wurde nur die Aminosäurefrequenz des Proteins, nicht aber die Mutation auf Chromosomenebene genannt.

Substitution		Insertion	Duplikation
c.104C>A	c.1130T>C	c.215_216insA	c.1171_1174 dupATTG
c.117Y>C	c.1133A>G	c.440_441insCT	
c.173C>T	c.1145C>T	c.464_465insC	Indel
c.398T>A	c.1172T>A	c.1154_1155insT	c.1017_1020 delAGAT insGCTTTGCAAAC
c.445G>T	c.1193C>T	Deletion	
c.457A>T	c.1231G>A	c.629_672del	c.1153delCinsTT
c.460C>T	c.1233A>G	c.846_847delAG	
c.519C>G	c.1301C>T	c.943_945delCTT	Protein
c.521G>A	c.1319G>C	c.1142_1144delGAG	fs167X
c.628 2T>G	c.1351C>T	c.1273_1275del	R234P
c.680A>G*	c.1355A>G	c.1418_1424del	G398R
c.683C>T	c.1379C>T	c.1442del3	T405M
c.695A>G	c.1391C>T		T405M
c.71G>A	c.1411A>G		
c.745C>T	c.1499A>T		
c.803A>G	c.1501A>G		
c.852T>G	c.1502T>A		
c.936T>A	c.1510A>G		
c.970G>T	c.1555T>C		
c.980G>T	c.1561G>A		
c.1010A>C	c.1583C>T		
c.1021C>T	c.1607A>G		
c.1037T>G	c.1663G>A		
c.1069C>T			

Tabelle 9: Mutationen der Literaturrecherche. Substitutionen, Insertionen, Deletionen, Duplikationen und Indels sind hier auf der Chromosomenebene. Angabe von Aminosäureveränderungen auf Proteinebene wurden ohne die Angabe der Mutation auf Chromosomenebene angegeben. *Pakistanische Zwillinge aus Saleheen et al. 2007.

Ein Teil der genannten Personen wurde entweder im Titel oder in der Beschreibung als typischer/klassischer oder atypischer PKAN-Verlauf bezeichnet. 32 (32,3 %) Personen wurden mit einem klassischen PKAN-Verlauf beschrieben. Weitere 23 (23,2 %) Personen hatten einen frühen Krankheitsbeginn und eine typische Symptomatik, aber wurden nicht explizit als klassischer PKAN im jeweiligen Paper bezeichnet. Bei 35

(35,4 %) Personen wurde der Verlauf explizit als atypisch bezeichnet, weitere 9 (9,1 %) hatten einen atypischen Verlauf. Damit entsprechen 55 (55,6 %) einem typischen oder klassischen Verlauf und 44 (44,4 %) Personen einem atypischen Verlauf zu. Bei den klassischen Verläufen wurden bei 29 (29,3 %) Personen homozygote Mutationen, bei 21 (21,2 %) Compound-Heterozygoten mit zwei heterozygoten Mutationen und bei einem (1 %) eine Compound-Heterozygotie mit drei Mutationen festgestellt. Die atypischen Fälle zeigten bei 16 (16,2 %) Personen homozygote Mutationen, bei 24 (24,2 %) Personen Compound-Heterozygoten mit zwei heterozygoten Mutationen und bei zwei (2%) eine Compound-Heterozygotie mit drei Mutationen. Von den Personen mit der Angabe der Aminosäuresequenzveränderung ohne Angabe der Basensequenz wurden vier Personen mit einem typischen Verlauf und zwei mit einem atypischen Verlauf beschrieben (Abbildung 22).

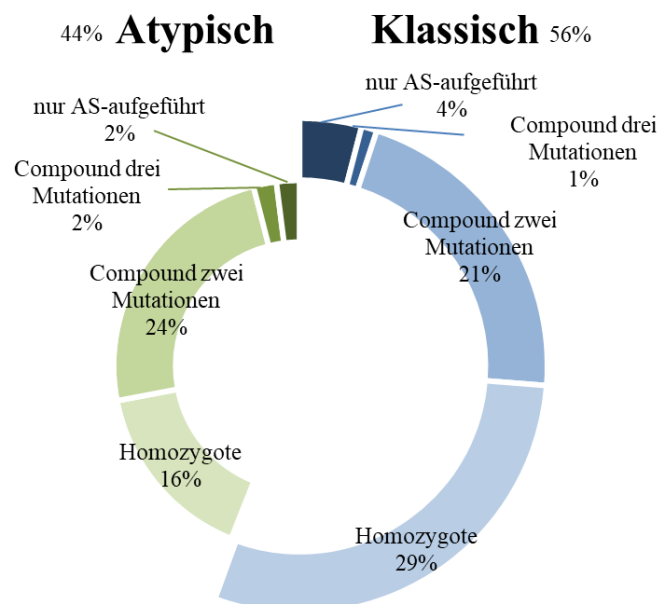


Abbildung 22: Verteilung der Art der Mutationen als klassisch und atypisch beschriebene Fälle in der Literaturrecherche.

4.3 Vergleich der Literaturrecherche mit der Cabral-Kohorte

Die Daten zeigten eine Verteilung von 56 Prozent klassischem PKAN zu 44 Prozent mit atypischem Verlauf. In der Literatur wird, wie eingangs schon erwähnt (siehe Tabelle 2), von ca. 66 % als klassischem Verlauf aller PKAN-Fälle ausgegangen und 34 % als atypischem Verlauf der Fälle.

Im Vergleich zu allen Personen der Literaturrecherche zeigt sich die Cabral-Kohorte bei dem Erkrankungsalter mit zehn Jahren ident. Die Geschlechterverteilung zeigt bei der

Cabral-Kohorte einen höheren Anteil weiblicher Personen als bei der Literaturrecherche (63,7 % [Cabral] versus 34 % [Literatur]). Das durchschnittliche Alter zur letzten Untersuchung liegt bei 18,5 (Cabral) und 23 (Literatur) Jahren. Zur Eingruppierung der Cabral-Kohorte in die Definitionen von klassischem bzw. atypischem PKAN werden in Tabelle 10 noch die Basisdaten der als klassisch und atypisch bezeichneten Patienten angegeben. Fast alle verstorbenen Personen in der Literaturrecherche wurden dem klassischen PKAN zugeordnet.

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Basisdaten beider Kohorten.

	Cabral	Literatur Gesamt	Literatur Klassisch	Literatur Atypisch
Patienten (n)	22	100	55	45
Mutationen (n)	1	63	45	43
Weiblich (n (%))	14 (64)	34 (34)	22 (40)	12 (27)
Männlich (n (%))	8 (36,3)	54 (54)	24 (44)	30 (67)
Lebend (n (%))	22 (100)	81 (81)	38 (69)	43 (96)
Verstorben (n (%))		19 (19)	17 (31)	2 (4)
Alter bei Erkrankungsbeginn (Median (IQR))	10 (9 – 11,5)	10 (6 – 17)	6,5 (3 – 9,4)	18 (12,3 – 25,8)
Alter zur letzten Untersuchung (Median (IQR))	18,5 (13,3 – 26,5)	23 (13 – 38)	13 (11 – 17)	38 (27 – 46)
Todesalter der Verstorbenen (Median (IQR))	/	13 (10 – 17)	12 (10 – 15,8)	34 (27 – 41)
Jahre seit Erkrankungsbeginn	8,5 (4,3 – 15)	9 (6 – 16)	6 (4 – 9)	17 (10 – 23)

Tabelle 10: Vergleich der Basisdaten von Cabral und der Literaturrecherche. Nicht für alle Patienten der Literaturrecherche wurde das Geschlecht angegeben.

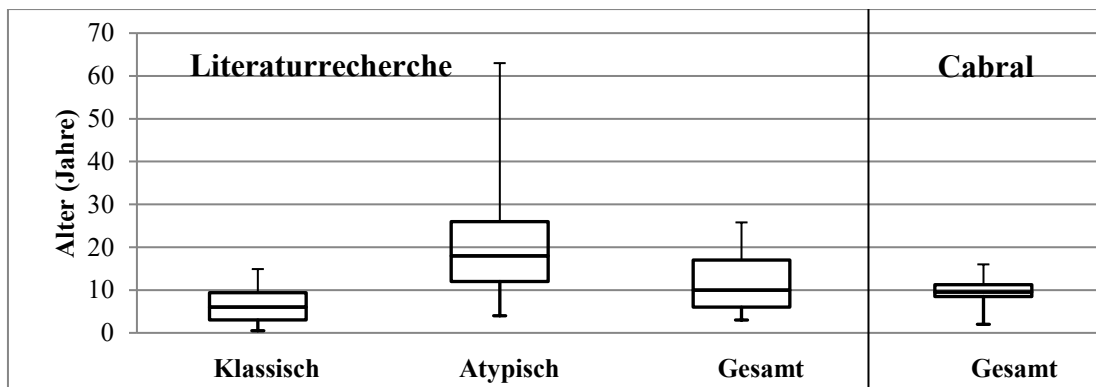


Abbildung 23: Boxplots zum Vergleich des Erkrankungsalters der Literaturrecherche und der Kohorte aus Cabral.

In der Symptomverteilung zur letzten Untersuchung werden die unteren Extremitäten zu 81 Prozent bei den klassischen, zu 63 Prozent bei den atypischen in der Literaturrecherche und zu 72 Prozent bei der Cabral-Kohorte als beeinträchtigt genannt. Bei allen Cabral-Patienten, jedoch nur bei 33 Prozent der klassischen und bei 75 Prozent der atypischen Verläufe der Literaturrecherche wurde die Sprache, sowie bei 44 Prozent bei Cabral, 18 Prozent bei den klassischen und 19 Prozent bei den atypischen Verläufen wurde das Schlucken als beeinträchtigt beschrieben. Die weitere Verteilung der Einschränkungen finden Sie in Abbildung 24.

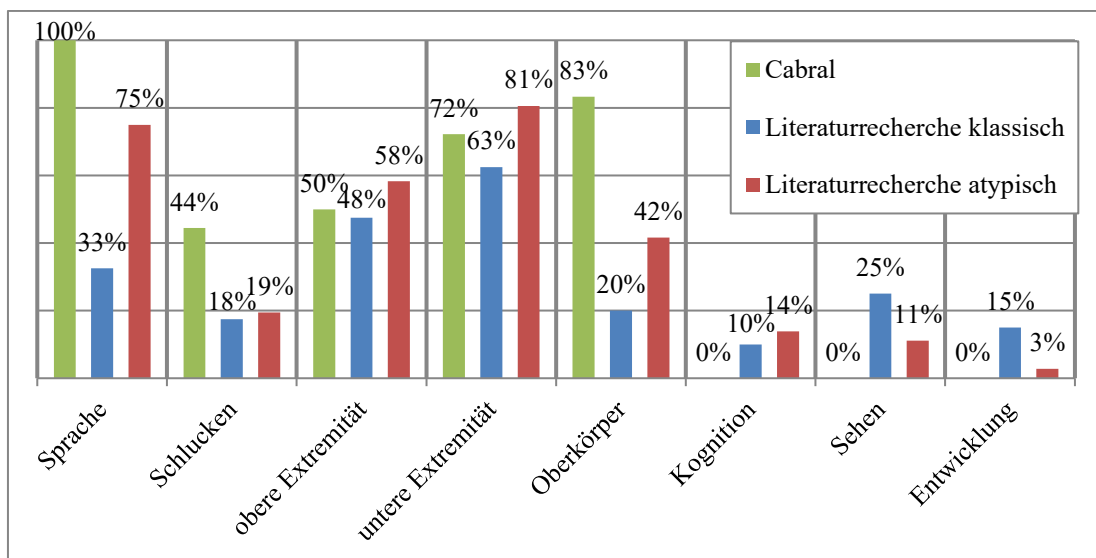


Abbildung 24: Verteilung der Einschränkungen nach Körperregionen und Funktionen.

Die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale stellte sich wie schon in den Vorkapiteln genannt dar und wurde in Abbildung 25 nochmals gegenübergestellt.

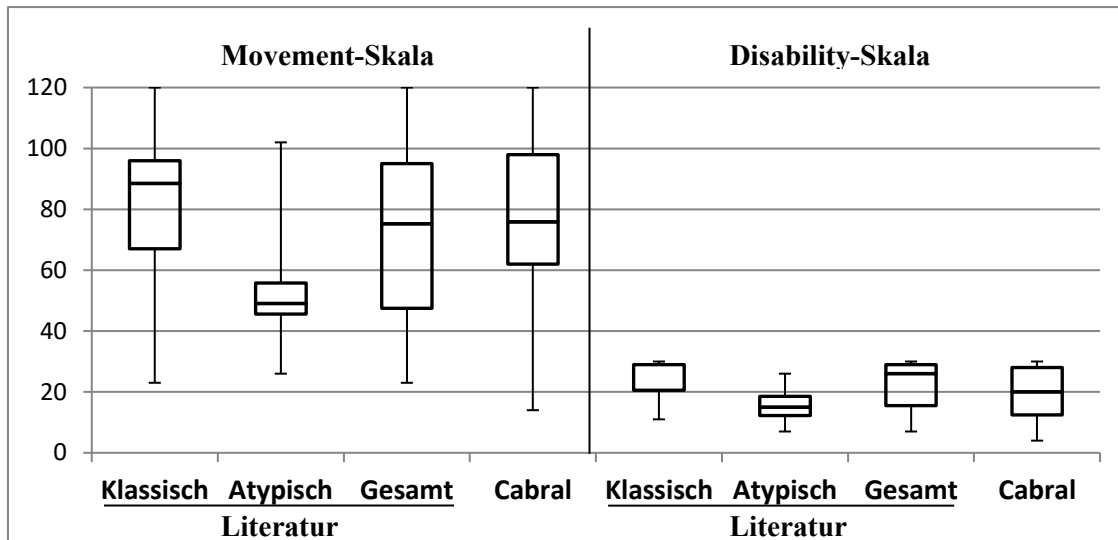


Abbildung 25: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale im Vergleich zwischen den Ergebnissen von Cabral 2010 und der Literaturrecherche. Movement – Bewertung durch einen Untersucher, Disability – Selbsteinschätzung durch den Patienten. Lit - Literaturrecherche.

Bezogen auf die Zeit seit Erkrankungsbeginn zur Erhebung des BFMDRS zeigt Abbildung 26 die Verteilung der Messdaten. Dabei hat „Movement klassisch“, also die Movement-Skala der klassischen Literaturfälle, einen Korrelationskoeffizienten (r) von 0,45, „Disability klassisch“, also die Disability-Skala der klassischen Literaturfälle, $r=0,35$, die Movement-Skala der atypischen Fälle $r=0,05$, die Disability-Skala derselben Gruppe $r=0,2$ und die Cabral-Kohorte einen $r=-0,28$ in der Movement- und $r=0,35$ in der Disability-Skala.

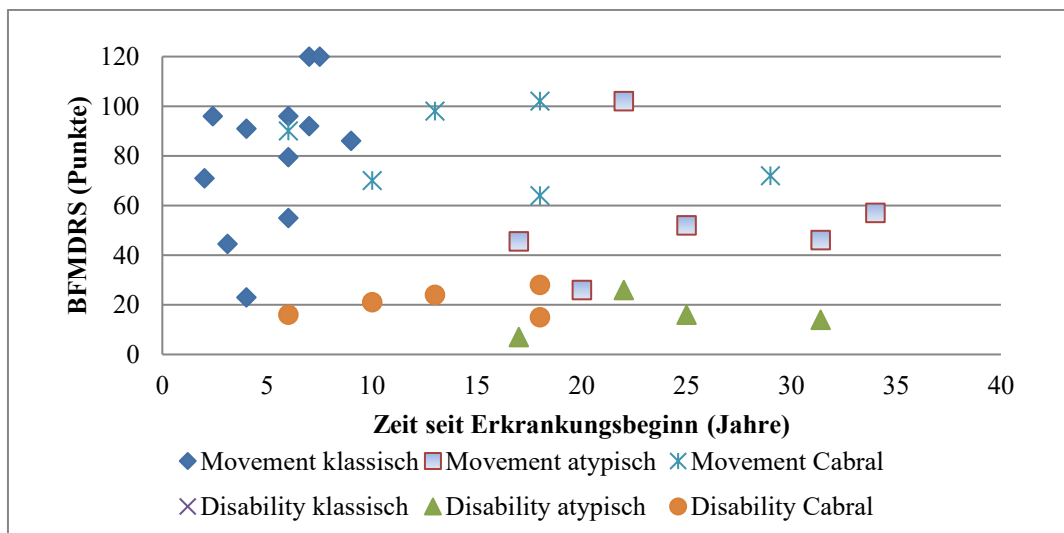


Abbildung 26: BFMDRS-Ergebnisse nach Erkrankungsbeginn für Movement und Disability der Literaturrecherche und der Cabral-Kohorte. Die Verteilung der Cabral-Kohorte findet sich in beiden Skalen jeweils zwischen der klassischen und atypischen Kohorte.

5. Diskussion

Die geschilderten Daten wurden in Unkenntnis über die zugrundeliegende Erkrankung erhoben. Ein gezieltes Studiendesign könnte zu anderen Ergebnissen führen. Es gibt aber bisher zu PKAN keine Grundlagenstudien, die ein einheitliches Design zur Erhebung von PKAN-Fällen vorschlagen, obwohl es sicher wichtig wäre, damit die wenigen Fälle einheitlich untersucht werden können. Mit dem BFMDRS und den standardisierten Videoprotokollen sowie mit den einheitlichen neurologischen Standarduntersuchungen (unt 1, unt 2, unt 3) und den erfolgten MRT-Untersuchungen an einem Teil der Probanden wurde aber eine Datenmenge geschaffen, die die Kohorte mit anderen Fallbeschreibungen und Studien vergleichbar macht.

5.1 Vergleich der Untersuchungen von 2007 zu 2010

Infolge der Erhebung der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale im Abstand von gut drei Jahren bei immerhin fünf Patienten der Kohorte, ist hier eine Betrachtung der einzelnen Verläufe möglich. Ein Problem der Interpretation der Daten besteht durch die unterschiedlichen Zeitspannen seit Erkrankungsbeginn. Ein Vergleich von zwei Patienten, von denen einer mit drei Jahren erkrankt und mit 14 Jahren erstmalig untersucht wird, muss anders gewichtet werden als jemand, der mit 15 erkrankt ist und mit 19 erstmalig untersucht wird. In Abbildung 27 ist ein Schema dargestellt, das diese Problematik verdeutlichen soll. Bei Patient 1 des Schemas würde zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung eine schwerere Einschränkung durch die Erkrankung zu erwarten sein als bei Patient 2. Anders herum spricht ein späterer Erkrankungsbeginn mit einem höheren Alter bei der ersten Untersuchung mit einer geringeren Einschränkung für einen schwächeren Erkrankungsverlauf.

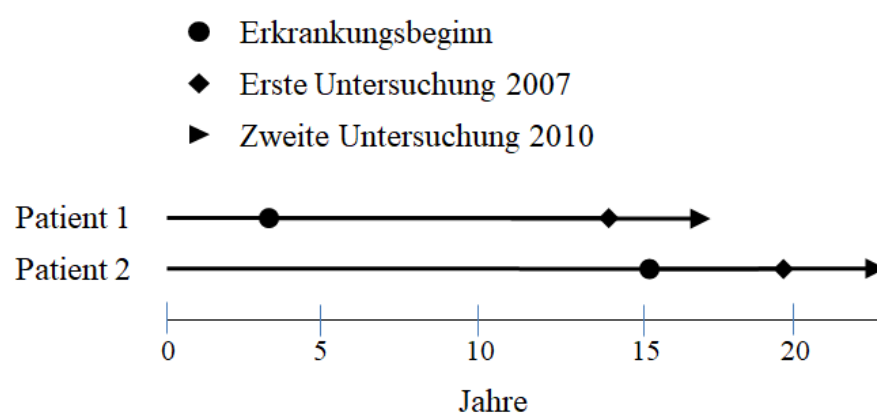


Abbildung 27: Schema des Problems der Wichtung der Ergebnisse der BFMDRS-Untersuchungen an unterschiedlichen Patienten. X-Achse als Alter in Jahren.

5.1.1 Der Vergleich im Verlauf anhand des BFMDRS

In Abbildung 8 (Differenz der BFMDRS) wird die Differenz des BFMDRS von 2007 zu 2010 in Bezug auf die Zeit nach dem Erkrankungsbeginn (Auftreten der ersten Symptome) betrachtet. Hier ist zu sehen, dass bei dem Patienten 6_0_1 (Bewertung: x-Achse: 6 Jahre, y-Achse: 90 Punkte) mit einer kurzen Zeit seit Erkrankungsbeginn von 2007 bis 2010 eine höhere Veränderung des Movement-Scores des BFMDRS (Bewertung durch den Untersucher) besteht als bei dem Patienten 3_I_1 (Bewertung: x-Achse: 29 Jahre, y-Achse: 20 Punkte). Für den Disability-Score (Selbsteinschätzung durch den Patienten) besteht keine so große Veränderung. Die Veränderung bei Patienten mit einer kürzeren Zeit seit Erkrankungsbeginn hat daher aus der Sicht des Untersuchers eine höhere Differenz als bei Patienten mit einer längeren Zeit seit Erkrankungsbeginn. Mit Abbildung 9 und Abbildung 10 ist ersichtlich, dass Patienten mit einem höheren Alter auch ein höheres Ergebnis im BFMDRS haben. Mit den Ergebnissen der Abbildung 8 kann jedoch vermutet werden, dass zu einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs die Zunahme des Behinderungsgrades durch die Dystonie stärker ausgeprägt ist als zu einem späteren Zeitpunkt. Mit der Abbildung 14 ist aber ebenso zu sehen, dass die älteste Patientin 3_I_1 2010 im Alter von 40 Jahren eine Bewertung durch den Untersucher von 72 Punkten hat und der jüngste Patient 6_0_1 im Alter von zwölf Jahren eine Bewertung von 90 Punkten. Es ist daher zu vermuten, dass also Mechanismen bestehen, die auch bei derselben Mutation die Erkrankung in einer verschieden schnellen Progredienz verlaufen lassen. Wie in der Einleitung schon erwähnt wurde, wird die residuelle Aktivität der Pantothenatkinase 2 diskutiert. Da bei beiden Patienten die gleiche Mutation vorliegt, müssen also auch weitere Faktoren eine Rolle spielen, die „leichte“ und „schwere“ Verläufe determinieren. In Abbildung 9 und Abbildung 10 ist weiterhin zu sehen, dass der Zusammenhang vom BFMDRS in der Movement-Skala (Bewertung durch den Untersucher) und der Disability-Skala (Selbsteinschätzung durch den Patienten) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,53 (Movement) und 0,57 (Disability) liegt. Es besteht also in der geringen Fallzahl eine Korrelation zwischen Alter und Progredienz. Durch die seltene Anwendung oder Veröffentlichung des BFMDRS in der Literatur ist ein Vergleich zu anderen Mutationen und damit eine Korrelation der Position der Mutation auf dem Gen und der Progredienz der Erkrankung bisher nicht herzustellen,

was sich mit den Aussagen der Literatur vereinbaren lässt (Hayflick 2003; Gregory A. 2017). Weiterhin ist durch die Abbildung 8 und dem dort errechneten Korrelationskoeffizienten von -0,84 in der Movement-Skala ersichtlich, dass sogar bei der gleichen Mutation die Verläufe durch einen späten Erkrankungsbeginn schwächer ausfallen als bei einem frühen Erkrankungsbeginn.

5.1.2 Vergleich in der Beispielfamilie 1

1_IV_1 und 1_IV_2 sind die beiden Brüder der Familie 1 und sind im Alter von zehn (1_IV_2) und elf (1_IV_1) Jahren erstmalig mit Symptomen aufgefallen. Die Geschwister sind 4,1 Jahre auseinander, der Untersuchungszeitpunkt liegt vermutlich 2,5 Jahre auseinander (vermutlich Juni 2007 und Januar 2010). 1_IV_1 hat eine rechnerische Steigerung von 7,2 Punkten pro Jahr (18 Punkte in 2,5 Jahren) in dem untersuchten Zeitraum in der Bewertung durch den Untersucher und von 4,8 Punkten in der Selbsteinschätzung (12 Punkte in 2,5 Jahren). 1_IV_2 dagegen hat eine Steigerung von 19,6 Punkten in der Bewertung (49 Punkte in 2,5 Jahren) und 5,2 Punkten in der Selbsteinschätzung (13 Punkte in 2,5 Jahren). Damit hatte der jüngere Bruder nach Bewertung des Untersuchers als auch in der Selbsteinschätzung einen stärkeren Krankheitsprogress durchgemacht als sein älterer Bruder in derselben Zeit. Auch das spricht wieder für das oben genannte Phänomen.

Patient		2007		2010	
		1_IV_2	1_IV_1	1_IV_2	1_IV_1
Alter		17	21	20	24
Jahre nach Beginn		7	10	10	13
BFMDRS	Movement	21	80	70	98
	Disability	8	22	21	24

Tabelle 11: Krankheitsverläufe anhand des BFMDRS der Familie 1.

Daraus ermöglichen sich drei Thesen:

1. Im früheren Stadium der Erkrankung ist der Progress rascher voranschreitend, als es in einem späteren Stadium der Fall ist.

Dafür gibt es keine Hinweise in der Literatur, und der Progress ist anhand der uns vorliegenden Daten mit zwei Querschnittstudien nicht nachvollziehbar. Durch die bekannten Pathomechanismen ist eher der umgekehrte Rückschluss naheliegend. Es muss auch unterschieden werden, was als Krankheitsprogression betrachtet wird. In der Selbsteinschätzung des Behinderungsgrades ist der Wegfall der Gehfähigkeit für den Patienten eine starke Einschränkung seiner Selbstbestimmung im Alltag. Von daher

könnte ein Patient durch die Verminderung der Gehfähigkeit denken, dass er gegenüber dem späteren Krankheitsverlauf hier einen rascheren Progress erfahren hat. Histopathologisch wären in diesem Zeitraum wahrscheinlich weniger Neuronen verlorengegangen als später verlorengehen, was möglicherweise auf die progredienten Eisenablagerungen und die Radikalbildung durch das Eisen zu erklären sein.

2. Es existiert kein linearer Progress, dennoch hat die Erkrankung keinen schubweisen Verlauf.

Ein schubweiser Verlauf der PKAN wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Zwar sind die klinischen Verläufe bei der atypischen PKAN variabler (Gregory, Hayflick 2005), doch werden in diesem Zusammenhang das höhere Erkrankungsalter, die unterschiedlich präsentierten und dominanten Symptome und ein langsamerer, aber voranschreitender und nicht schubweiser Progress genannt. Da der Verlauf bei den Patienten aus Cabral nur zu den zwei Zeitpunkten der Untersuchungen, aber nicht im zeitlichen Verlauf erhoben wurde, ist eine Aussage zu einem schubweisen Verlauf nicht möglich und durch die davon abweichenden Literaturaussagen unwahrscheinlich. Anhand unserer Daten aus der Referenzkohorte konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest ein Unterschied im Progress alters- und patientenabhängig existiert.

3. Für die Bewertung des Behinderungsgrades der PKAN ist die BFMDRS am besten validiert. Die Untersuchung des BFMDRS durch die unterschiedlichen Untersucher hat dieselbe Reliabilität wie von einem alleine.

Der BFMDRS ist in der Reliabilität und Validität nach wie vor Goldstandard in der Bewertung von Dystonien, auch wenn die Global Dystonia Rating Scale (GDS) einfacher anzuwenden ist. Dennoch ist der BFMDRS mit dem GDS und der Unified Dystonia Rating Scale vergleichbar, was die Ähnlichkeit der Bewertungen durch unterschiedliche Untersucher angeht (Bernard et al. 2016). Durch die innere Kohärenz der verschiedenen Tools ist der BFMDRS also untereinander vergleichbar, auch wenn die Untersuchung von verschiedenen Personen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurde. Es besteht anscheinend auch kein Bias zur Nutzung zur Einschätzung durch einen Untersucher zur Progredienz einer Erkrankung. Die Einteilung der Skala mit fünf Unterpunkten jeder Körperteilkategorie ist für den Untersucher gut anzuwenden. Wenn aber zum Beispiel eine Dystonie des Armes betrachtet wird, die jeden Tag progredient ist, so ist die Einteilung von zwei zu drei Punkten das offensichtliche Vorhandensein einer milden Dystonie ohne Behinderung des Armes zu einer moderaten Dystonie, die nur noch eine geringe manuelle Funktion

aber die Möglichkeit des Zugreifens mit der Hand zulässt. Für den Untersucher sind daher die Punkte sicher zu vergeben.

5.2 Die Notwendigkeit der Humangenetischen Beratung

Die Bevölkerungsentwicklung in der Dominikanischen Republik verzeichnet einen allgemeinen Rückgang der Geburtenraten. Zusammen mit der zunehmenden Lebenserwartung vollzieht die Dominikanische Republik einen demographischen Wandel hin zu einer insgesamt höheren Lebenserwartung und einer geringen Kindersterblichkeit. Für die Region Barahona mit Cabral ist laut der Volkszählung von 2010 die Entwicklung ähnlich, wie in Abschnitt 4.1.3.3 *Molekulargenetische Untersuchung und randomisierte Kontrollgruppe* anhand Tabelle 5 und Tabelle 7 gezeigt wurde. Die Entwicklung lässt Rückschlüsse zur Geburtenrate und zu der theoretischen Inzidenz von PKAN-Fällen in Cabral zu. So lebten zum Zensus 2010 in der Region Cabral 14.823 Personen. In unserem Vergleichsscreening mit 556 Personen fanden wir 72 Personen, die heterozygot für die c.680A>G-PANK2-Mutation waren. Würde eine Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent auf die Gesamtbevölkerung Cabrals bezogen werden (also ein individuelles Risiko jedes Bürgers von 1:7,75, selbst Carrier zu sein), errechnet sich ein Risiko von 0,004 Prozent (1:244), selbst ein erkranktes Kind zu haben. Ausgehend von dem Bevölkerungswachstum von 1,8 Prozent in der Provinz Barahona im Jahr 2010 (*Censo Nacional de Población y Vivienda 2010*), wären in der Region Cabral bezogen auf die Bevölkerungszahl 266,2 Kinder geboren worden (die Geburtenrate explizit für Cabral wurde im Zensus von 2010 leider nicht erhoben; die Geburtenraten waren von 2006 bis 2010 stabil). Die Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr) für 2010 läge demnach bei 1,1 Personen für die Region Cabral. Die Anzahl der gefundenen Erkrankten ist daher nicht erklärbar. Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchungen in Cabral lag bei unseren Patienten bei 11,6 Jahren. Für die Region Cabral würden demnach mindestens 12 bis 13 (12,76) Personen erwartet. Anders herum wäre bei 22 bekannten Erkrankten in der Population von 14.823 Personen (2010) nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz eine Heterozygotenfrequenz von gerade mal 7,4 Prozent zu erwarten, in der Realität haben wir jedoch bei 556 Personen 12,9% gemessen. Neben den von uns gefundenen Patienten muss daher von einer Dunkelziffer ausgegangen werden, die 2010 noch nicht symptomatisch war oder sich nicht bei dem zuständigen Verein für Betroffene meldete.

Eine höhere Zahl an Erkrankten als die hypothetische Anzahl kann nun mehrere Gründe haben:

5.2.1 Die Ausprägung der c.680A>G-Mutation

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei einer Homozygotie der c.680A>G-Mutation kann länger und/oder die Symptomprogredienz kann schwächer sein als was in der Literatur angegeben wird. Daraus würde eine höhere Inzidenz an Erkrankten durch die längere Lebenszeit jedes Einzelnen resultieren.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der PKAN-Patienten ist in Cabral nicht bekannt. Die Symptomprogredienz der Patienten ist aber durchaus schwächer als sie in der Literatur angegeben wird. Das gilt ebenso für das Erkrankungsalter (\bar{O} 9,8 (Median 10, IQR 9 – 11,5) Jahre) als auch für die Symptomverteilung. Das durchschnittliche Überlebensalter ist jedoch nicht ausschließlich von der Symptomprogredienz abhängig, sondern ebenso von der Pflege und der individuellen Konstitution der Patienten. Todesfälle resultieren nicht aus der Grunderkrankung, sondern unter anderem aus Komplikationen wie respiratorische oder urogenitale Infekte der Schwerstbehinderten im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Auch wenn in hochindustrialisierten Ländern körperlich schwerstbehinderte Patienten sicherlich länger leben als in Ländern mit schlechterer Gesundheitsversorgung, spräche eine längere Überlebenszeit der Kohorte in der Dominikanischen Republik ebenso für eine schwächere Progredienz der Erkrankung. Das Gesundheitssystem der Dominikanischen Republik ist mit Gesundheitsausgaben von 269 US\$ pro Einwohner pro Jahr im Gegensatz zu hochindustrialisierten Staaten mit einem nur kleinen Budget ausgestattet und im internationalen Vergleich mit Albanien (272US\$ /E/a.) und Jamaica vergleichbar (262 US\$ /E/a.) (Deutschland 5411 US\$ /E/a., Spanien 2658 US\$ /E/a) (Health expenditure per capita, DataBank, The World Bank Group 2016). Auch wenn die Qualität der Gesundheitssysteme nicht durch Höhe des Budgets vergleichbar ist (unterschiedliche Kosteneffizienz und Geldverteilung in Prävention und Rehabilitation können erhebliche Kostenunterschiede ausmachen), ist dennoch davon auszugehen, dass in der Dominikanischen Republik nicht die hohen Standards einer antibiotischen Therapie oder die Rehabilitationsverfahren zur Verfügung stehen, wie es beispielsweise in Deutschland der Fall ist. So stehen in der Dominikanischen Republik 16 Krankenhausbetten pro 100.000 Einwohner zur Verfügung, in Deutschland sind es 83 pro 100.000 Einwohner (Basic hospital access, WHO Universal Health Coverage Data

Portal 2014). Ein längeres Überleben trotz eines „schlechteren“ Gesundheitssystems würde daher für ein insgesamt längeres Gesamtüberleben der Patienten in Cabral sprechen.

Hypothetisch ist es denkbar, dass durch unterschiedliche Mutationen im Enzym unterschiedliche residuale Funktionen erhalten bleiben und diese „Restfunktion“ eine Akkumulation von Metaboliten vermindert und entsprechend den Krankheitsverlauf verändert. Dennoch gibt es in der Literatur bisher keinerlei Arbeiten, die das für die PKAN beweisen konnten.

5.2.2 Das Risiko von Verwandtschaftsehen

Die betroffenen Familien gingen möglicherweise häufiger Verwandtschaftsehen ein, was zu Nachkommen mit einem sehr viel höheren Vorkommen an Heterozygoten und Homozygoten einhergeht. Es existiert ein durchschnittliches Risiko von 1:7,75, in der Normalbevölkerung heterozygoter Träger der Mutation zu sein aber das Risiko in den betroffenen Familien wäre sehr viel höher.

Familie 10 (siehe Abbildung 13) zeigt in der Tat eine Verwandtschaftsbeziehung von zwei Cousins mit Konsanguinität 10_III_1 und 10_III_2 mit insgesamt fünf Kindern, wobei ein Nachkomme homozygoter (10_IV_1) und zwei weitere (10_IV_3 und 10_IV_5) heterozygote Träger der Mutation sind. Durch diese konsanguine Beziehung besteht ein erhöhtes Risiko für ein Auftreten hereditärer Erkrankungen in der Nachfolgegeneration. Die Familie 10 ist jedoch eine Ausnahme in der Kohorte. Die Familien 3 und 7 zeigen in ihrem Stammbaum (siehe Abbildung 15) zwar keine Verwandtschaftsehen, haben jedoch bei den aufgeführten 49 Personen alleine schon fünf homozygot Betroffene und fünf molekulargenetisch nachgewiesene Heterozygote. Da drei der Betroffenen, wovon zwei Schwestern waren, von anderen Zweigen des Stammbaums stammen als die anderen Betroffenen und der Vater der jüngsten Generation nicht getestet wurde sowie in der Familie keine Compound-Heterozygotie bekannt ist, müssten noch fünf weitere Personen in diesem Stammbaum heterozygot sein (y_III_1, x_III_6, 7_II_1, 7_II_3 und 7_III_7). Damit würden zehn Personen eine Heterozygotie aufweisen und es bestünde eine Heterozygotie von 20,4 Prozent oder ein Risiko von 1:4,9, innerhalb der beiden Familien die Mutation zu tragen. Diese Berechnungen sind jedoch kritisch zu betrachten, da von den Familien jeweils nur wenige Patienten auf die Mutation untersucht wurden und damit keine Rückschlüsse zu ziehen sind, wie die Verteilung der Mutation innerhalb der Familie ist. Ob die schon

genannte Diskrepanz zwischen zu erwartender Anzahl und real vorhandenen homozygoten Personen nun aufgrund von Verwandtenbeziehungen auftritt, ist somit anhand der vorliegenden Daten nicht zu ermitteln, aber es ist ein höheres Aufkommen von Mutationen zu mutmaßen. Tabelle 12 zeigt die Verteilung von Homozygoten und Heterozygoten zu den Wildtypen sowie den insgesamt in der Familie genannten Personen gegenüber dem nach der Hardy-Weinberg-Gleichung (HWG) berechneten Anzahl an Personen in den jeweiligen Personenkreisen. Zu sehen ist, dass in der Tabelle die Heterozygotenfrequenz nach der Hardy-Weinberg-Gleichung sehr viel höher ist (Median 0,354; IQR 0,318 – 0,433) als in der Kontrolle und in der nach der HWG berechneten Frequenz der Gesamtbevölkerung. Hier ist abermals darauf hinzuweisen, dass die Größe der Familien und die Anzahl der genannten Homo- und Heterozygoten einen entscheidenden Einfluss auf die Berechnung der Heterozygotenfrequenz haben und je nach Anzahl der eingeschlossenen Gesamtpersonen kleiner ausfallen kann. Außerdem ist die Hardy-Weinberg-Gleichung für sehr viel größere Populationen entworfen worden und nähert sich höchstens bei der Betrachtung der Heterozygotenfrequenz in Gesamt-Cabral einem realen Wert. Hier konnte eine Heterozygotenfrequenz von 7,4 Prozent innerhalb der 14.823 Einwohner (2010) errechnet werden, was unter der in der Kontrolle gefundenen 12,9 Prozent liegt. Das würde für eine wahrscheinlich höhere Anzahl an Homozygoten innerhalb dieser Population sprechen, die rechnerisch bis zu 59 Erkrankte sein könnte (Risiko zweier Eltern mit einer Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent multipliziert mit der Bevölkerungsdichte). Da die Alterserwartung der homozygot Erkrankten jedoch darunter zu erwarten ist, muss diese Zahl auch darunter liegen. Abbildung 28 zeigt eine Prognose der zu erwartenden Anzahl von homozygot Erkrankten in einer idealen Population mit der gleichen Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent, wie sie in Cabral gemessen werden konnte, und bei einer Geburtenrate von 266,2 Geburten pro Jahr (Erläuterung der Geburtenrate siehe oben). Anhand der Anzahl der von uns gefundenen 22 homozygot Erkrankten würde eine Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent mit 22 Erkrankten in der Population einer Lebenserwartung der Erkrankten von 48 Jahren entsprechen. Die älteste homozygot Erkrankte war 2010 40 Jahre alt, jedoch hat die Patientin 3_I_1 eine mildere Verlaufsform und wurde mit 72 Punkten in der Bewertung in der BFMDRS ähnlich beeinträchtigt gesehen wie der 20 Jahre jüngere Patient 1_IV_2 (70 Punkte 2010). Weiterhin liegt die durchschnittliche BFMDRS 2010 bei 79,75 Punkten in der Bewertung durch einen Untersucher bei einem Durchschnittsalter der

Patienten von 20,5 Jahren. Das spricht eher dafür, dass die Häufung von homozygot Erkrankten aufgrund einer familiären Häufung zustande kommt.

Familie	Homozygote	Heterozygote		Wildtyp		Gesamt	Heterozygoten-frequenz (HWG)
		genetisch gefunden	berechnet	genetisch gefunden	berechnet		
1	2	2	16	0	34	52	31,5 %
3 und 7	5	5	21	3	23	49	43,5 %
4	2	3	4	3	2	8	50,0 %
5	1	1	7	2	13	21	34,1 %
6	2	3	12	2	20	34	36,7 %
8	1	3	8	1	15	24	32,5 %
9	1	5	11	1	32	44	25,6 %
10	1	5	10	3	25	36	27,8 %
11	3	5	11	1	11	25	45,3 %
12	1	2	8	1	14	23	33,0 %
13	2	2	9	1	11	22	42,1 %
14	1	2	9	0	21	31	29,5 %
15	2	0	5	2	3	10	49,4 %
16	3	1	13	0	15	31	42,9 %
Cabral	22	111*	1097	20	13704	14823	7,4 %
Kontrolle	0	72		484		556	12,9 % (gemessen)

Tabelle 12: Reales und berechnetes Vorkommen von homozygoten und heterozygoten Betroffenen in den jeweiligen Familien. Die Heterozygotenfrequenz ist bis auf die Kontrolle der Blutabnahmen bei der Kommunalwahl mit der Hardy-Weinberg-Gleichung (HWG) berechnet worden. * - 39 Heterozygote aus den Familien plus 72 in der Kontrolle gefundenen Heterozygoten.

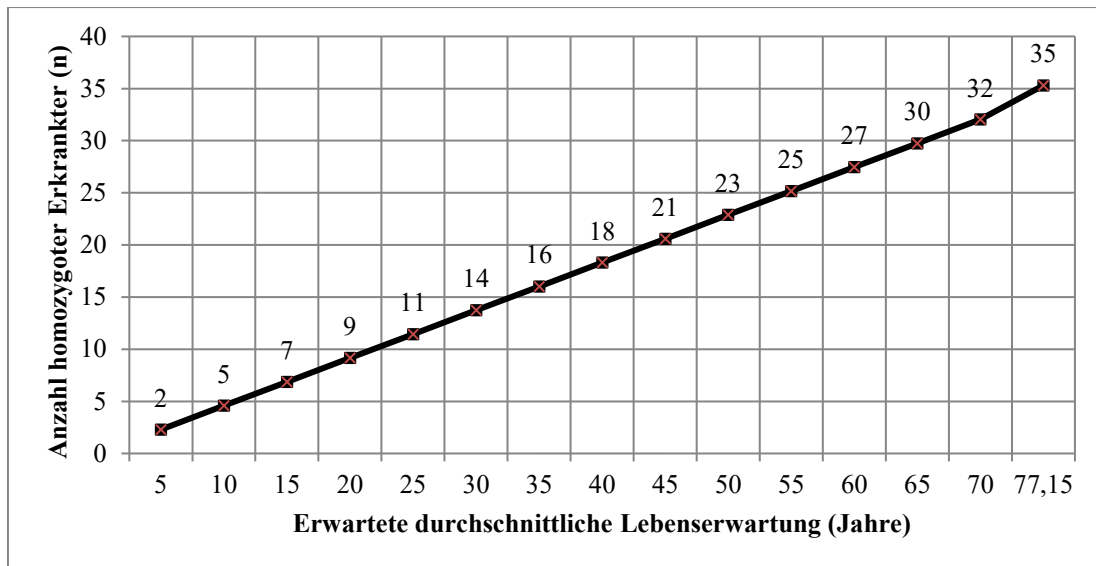


Abbildung 28: Prognose der Anzahl der homozygoten Erkrankten in der idealen Population von 14.823 Bewohnern in Cabral mit einer Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent bei unterschiedlich erwarteter Lebenserwartung der Patienten bezogen auf die Geburtenraten von 266,2 Geburten pro Jahr.

5.2.3 Die residuale Aktivität der Pantothenatkinase in der c.680A>G-Mutation

Hayflick hat in ihrem Aufsatz im Gene Review 2013 darauf hingewiesen, dass innerhalb von einzelnen Familien ein ähnlicher Verlauf zu sehen ist, aber keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bisher messbar war. Dennoch ist es denkbar, dass aufgrund von unterschiedlichen Kompensationsmechanismen, wie einer residualen Aktivität der PANK2 oder durch die Aktivität der anderen PANK-Enzyme (siehe Einleitung) oder bisher nicht bekannter Mechanismen, die verminderte PANK2-Aktivität zum Teil kompensiert werden kann. Andernfalls würde die Erkrankung bei jedem Patienten gleich ablaufen. Anhand der Patienten in Cabral kann dieser Effekt der Kompensation bei einer identischen Mutation, also bei einer, falls vorhanden, identischen Residualaktivität des defekten Gens, die Kompensationsfähigkeit des Organismus verglichen werden.

5.2.4 Schlussfolgerungen zur humangenetischen Beratung in Cabral

Eine Lösung der Problematik ist die Etablierung frühen Beratung für betroffene Familien oder der gesamten Bevölkerung. Die Therapie der PKAN ist nach wie vor rein symptomatisch. Botulinumtoxininjektionen oder die tiefe Hirnstimulation kann die Symptomatik relevant verbessern (Lim et al. 2012), ein kausaler Therapieansatz ist aber wahrscheinlich erst in einigen Jahren in Form von Gentherapien möglich. Da die Größe der Population es jedoch schwierig macht, auch die 12,9 Prozent Heterozygoten der Population zu erreichen, ist nur eine Beratungsstelle möglicherweise zu wenig. Die

Aufklärung der dort ansässigen Ärzte ist daher wichtiger, auch wenn zu bedenken ist, dass viele Frauen erst mit dem Eintritt einer Schwangerschaft erstmals einen Arzt bezüglich der Schwangerschaft konsultieren. Daher müsste die Beratung noch einen Schritt davor passieren, wie zum Beispiel auf den Standesämtern der Region, bei Kinderärzten oder in Form von Aufklärungsprogrammen in öffentlichen Einrichtungen oder einer Pränataldiagnostik. Ebenso ist die Nutzung von genealogischen Datenbanken denkbar. Die Internetseite FamilySearch beinhaltet eine Datenbank mit Daten der „Registro Civil“, wo Hochzeiten, Geburten und Todesfälle aufgeführt und nach einer Sucheingabe gelistet werden können. Die Datenbank aus der Dominikanischen Republik reicht von 1590 (Aufzeichnungen der Katholischen Kirche in der Dominikanischen Republik) bis 2010 (Standesamteinträge), ist aber noch inkomplett. Insgesamt finden sich zur letzten Suche am 22.05.2017 2.017.421 Einträge. Die meisten Einträge sind jedoch aus der Region um die Dominikanische Hauptstadt Santo Domingo. Für die Region Barahona sind gescannte Unterlagen online verfügbar. Bei der Nutzung der Suchleiste finden sich jedoch noch keine Suchergebnisse zu einer namentlich genannten Person der Kohorte. Ähnliche Portale wie beispielsweise Ancestry.com (ca. 16 Milliarden Einträge 2016) und MyHeritage (ca. 6,3 Milliarden Einträge 2015) bieten weiterhin Einsicht in Aufzeichnungen über Geburt, Hochzeit, Tod, Zuwanderung, Volkszählungen und Wählerlisten. Diese Angebote zeigten bisher keine Treffer für die Kohorte aus Cabral. Für die Identifikation von Heterozygoten ist der Aufbau eines „Cabral“-Stammbaums nicht geeignet, dafür aber zur Risikoeinschätzung für Einzelpersonen bei Kinderwunsch. Ein solches Projekt existiert in Island seit 1953. Die Population von Island ist seit den ersten Siedlungen um 870 n. Chr. sehr stabil. Die ca. 340.000 Einwohner der Insel haben nur einen geringen Zu- und Wegzug. Die Familienstammbücher lassen sich stellenweise bis ins 12. Jahrhundert zurückverfolgen, und seit 1915 werden Krankenakten von allen Isländern zentral gesammelt. Durch Bestrebungen der Firma deCode wurden 1996 ca. 140.000 Blutproben von Freiwilligen gesammelt. Von 2.636 Personen wurde eine komplette Gensequenzierung durchgeführt (Gudbjartsson et al. 2015). 101.584 weitere Isländer wurden zusätzlich auf autosomale loss-of-function-Mutationen untersucht, wovon 6.795 Personen eine solche homozygote oder compound-heterozygote Mutation aufwiesen (Sulem et al. 2015). Seit 2013 existiert eine Smartphone-App namens „ÍslendingaApp“, die Daten der von deCode entwickelten humangenetischen Datenbank „Íslendingabók“ nutzt. Damit können Isländer ihre Verwandtschaftsverhältnisse vor einem Date

überprüfen. „Íslendingabók“ beinhaltet laut deCode 810.000 genealogische Einträge von Isländern über einen Zeitraum von 1200 Jahren. Damit, so die Entwickler, könnten hereditäre Erkrankungen eher vermieden werden als mit einer einfachen Familienanamnese beim Arzt. Über die Auswirkung der Nutzung des Programms und der Datenbank sind bisher noch keine Studien veröffentlicht worden. Mit einer „Dystonie-Datenbank“ in Cabral, die zumindest einen Symptomkomplex oder eine Erkrankung beinhaltet, ließe sich anhand der Stammbücher mit dem Todesalter vielleicht ein Risiko für die eigenen ungeborenen Kinder berechnen. Junge verstorbene Familienmitglieder ersten Grades (z. B. Geschwister einer Urgroßmutter) könnten als Risiko für die Generation mit erhöhter Heterozygotie gelten, die mit einem Partner ein prozentuales Risiko für Nachkommen ergibt. Ein solches System wäre einfacher in der Anwendung als einzelne humangenetische Untersuchungen, da die Generation einer Familie ihr Risiko einfach online oder über ihr Smartphone abrufen könnte. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Gegend um Cabral weder so digitalisiert noch die Bevölkerung in Cabral so gut untersucht ist wie Reykjavik in Island. Es ist fraglich, ob die methodischen Erkenntnisse aus dem „Íslendingabók“ auf die Bevölkerung von Cabral übertragbar sind und ob die genealogischen Aufzeichnungen in der Dominikanischen Republik so ausführlich sind wie in Island, abgesehen davon, dass der Einfluss des Online-Angebotes und der Smartphone-App von „Íslendingabók“ noch nicht wissenschaftlich untersucht wurde und die Frage offen bleibt, ob ein Mehr an genetischen Informationen über den potentiellen Geschlechtspartner überhaupt einen Einfluss auf die Partnerwahl hat. Wenn ein Paar ein Risiko von beispielsweise zwei Prozent hat, ein Kind mit einer homozygoten PANK2-Mutation zu bekommen, müssen diese Prozent die potentiellen Eltern nicht davon abhalten zu heiraten und Kinder zu bekommen, schließlich wären von 100 Schwangerschaften der beiden nur zwei betroffene Kinder darunter, was für die gleiche Schwangerschaft auch beispielsweise dem Risiko einer Eileiterschwangerschaft entspricht (Hucke, Füllers 2005). Wegen eines solchen Risikos würden sich zwei Liebende nicht zwangsläufig trennen oder keine Kinder zeugen. Die Sensitivität einer molekulargenetischen Untersuchung wäre mit einem solchen Programm nicht realisierbar, jedoch könnten sich Personen mit einem erhöhten Risiko einer molekulargenetischen Untersuchung auf die entsprechende Krankheit unterziehen. Weiterhin ist fraglich, ob ein großangelegtes Screeningprogramm der gesamten Bevölkerung finanzierbar und zielführend wäre. Erschwerend sind in der Dominikanischen Republik noch etablierte kreolische Glaubenspraktiken wie Voodoo

und afrikanischer Synkretismus im Volksglauben vorhanden, die ätiologische Erklärungen in den Mystizismus verschieben und daher „westliche“ Heilansätze erschwerten Zugang haben. Die Sinnhaftigkeit eines groß angelegten Programmes zur Prävention einer hereditären Erkrankung wird jedoch auf Zypern demonstriert. Seit Ende der 1970er Jahren wird auf Zypern ein Programm zur Prävention der β -Thalassaemia major durchgeführt, die hier eine hohe Heterozygotenfrequenz von zwölf bis 15 Prozent hat (Kountouris et al. 2016). Gesundheitliche Aufklärung, ein Screeningprogramm der Bevölkerung, humangenetische Beratung und Pränataldiagnostik führten zu einem Rückgang der Erkrankten, wobei die Pränataldiagnostik von den meisten Paaren präferiert wird (Angastiniotis 2003). Mit einer Arbeit von Biffi 2018 scheint die Gentherapie der β -Thalassaemia major ihre erste klinische Reifeprüfung überstanden zu haben. Für die Dominikanische Republik gilt jedoch, dass eine großflächig angewandte Pränataldiagnostik teuer und ethisch fragwürdig ist und innerhalb der dominikanischen Gesellschaft gut durchdacht und diskutiert werden müsste. Von daher könnte die Entwicklung einer Gentherapie zu einer relevanten Therapieoption führen.

5.3 Unterschiede der Cabral-Kohorte zur Literaturrecherche

Die Hälfte der Personen der Literaturrecherche war zehn Jahre alt oder jünger. Nach den bisher in der Literatur genannten Daten würden damit die Unter-11-Jährigen als Personen mit einem typischen Krankheitsverlauf im Sinne des Erkrankungsalters gelten. In der Literatur werden jedoch vermutlich mehrheitlich Fälle publiziert, die eine Besonderheit in ihrem Verlauf oder eine neue Mutation aufweisen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass in der Literaturrecherche vermehrt Fälle mit einem atypischen Verlauf eingeschlossen wurden. Dass sich die reellen Zahlen anders darstellen, ist zu vermuten, lässt sich durch dieses Bias der Erhebung aber nicht zeigen. Die prozentuale Verteilung von klassischen (56 %) und atypischen Verläufen (44 %) ist im Vergleich zu der von Hayflick 2003 angegebenen Verteilung von 2/3 klassischen und 1/3 atypischen PKAN-Fällen wahrscheinlich als Bias der Erhebung der Literaturrecherche anzusehen. Es ist auch zu vermuten, dass Patienten und deren Symptome möglicherweise nur aufgrund der Besonderheit der Patienten veröffentlicht wurden. Somit besteht ein Bias durch den Publikationswert der Patienten: „Normale Verläufe“ haben einen zu geringen Impact in Veröffentlichungen und werden daher nicht als Case reports erwähnt. Die Differenzierung der Literaturrecherche mit der Gruppierung in „klassisch“ und

„atypisch“ anhand der Nennung im Titel oder Text der jeweiligen Publikation oder durch unsere Zuordnung aufgrund des Alters oder Verlaufes soll den Vergleich der Literaturrecherche zu der Cabral-Kohorte erleichtern.

Die Altersverteilung bei der letzten Untersuchung ist sehr vom Gesundheitssystem des jeweiligen Patienten abhängig und hier nur bedingt vergleichbar. Die Paper der Literaturrecherche stammen zu großen Teilen aus China, Indien und den USA, so dass sehr unterschiedliche Gesundheitssysteme in der Literaturrecherche Einfluss nehmen.

Im Vergleich der beiden Kohorten ist der späte Erkrankungsbeginn der Cabral-Kohorte auffällig. Dennoch ist der Erkrankungsbeginn längst nicht so spät wie bei den atypischen Verläufen aus der Literatur, womit die Cabral-Kohorte einen „späten klassischen“ oder „frühen atypischen“ Erkrankungsbeginn zeigt. In Abbildung 46 sind die Personen nach dem Erkrankungsbeginn sortiert, wobei sich die Cabral-Kohorte (mit Pfeilen markierte Balken) auch hier mit dem späten Erkrankungsbeginn zeigt.

Die Mindestüberlebensdauer von 18,5 (13,3 – 26,5) Jahren [Alter bei der letzten Untersuchung] bei der Cabral-Kohorte ist aufgrund der fehlenden maximalen Überlebenszeit der c.680A>G-Mutation mit den beiden anderen Kohorten nicht vergleichbar. Es ist am ehesten anzunehmen, dass die Cabral-Kohorte einen atypischen Verlauf zeigt, da die Literaturrecherche mit einem Alter zur letzten Untersuchung von 13 (11 – 17) Jahren und einem Sterbealter von zwölf (10 – 18,5) Jahren bei den klassischen PKAN-Fällen kürzere Verläufe zeigt als die Cabral-Kohorte zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung.

In Abbildung 46 zeigt sich nochmals die Einordnung der Cabral-Kohorte graphisch. Die Cabral-Kohorte präsentiert sich mit dem „späten klassischen“ Erkrankungsbeginn. Im Vergleich für die von Gregory und Hayflick beschriebenen Grenze von einem Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten Lebensdekade ist die Cabral-Kohorte als ein Sonderfall anzusehen, insbesondere weil die Gruppe derart homogene Verläufe in der Symptomatik zeigt.

In der Symptomverteilung zeigt sich die c.680A>G-Mutation jedoch eher untypisch und ist dabei außerordentlich homogen. Wenn bei der klassischen PKAN die unteren Extremitäten als Hauptlokalisation der Einschränkung beschrieben werden (81 % klassisch, 63 % atypisch, 72 % Cabral), von der aus die Generalisation der Erkrankung ausgeht, ist bei der Cabral-Kohorte neben der Beeinträchtigung der unteren Extremitäten die oropharyngeale Dystonie mit Behinderungen des Sprechens vorherrschend. Die Dysphasie ist jedoch in der Literaturrecherche ein Merkmal, dass vorwiegend bei den

atypischen Verläufen beschrieben wurde (75 % atypisch, 33 % klassisch, 100 % Cabral) und auch der Beschreibung von Reviews in der Literatur entspricht (Hayflick 2003; Gregory, Hayflick 2005).

Im Vergleich der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale in beiden Skalen ist die Cabral-Kohorte annähernd normal verteilt. Die Mediane von der Movement-Skala der Gesamt-Literaturrecherche (75,25) und Cabral-Kohorte (75,9) unterscheiden sich kaum, wogegen zu der aufgeschlüsselten Kohorte von klassischem (88,5) und atypischem PKAN (49) sich der Median der Movement-Skala abermals der Median der Cabral-Kohorte zwischen beiden Subtypen befindet. In der Disability-Skala ist die Cabral-Kohorte annähernd normalverteilt. Mit einem Median von 20 Punkten ist abermals zwischen den Ergebnissen der klassischen (29) und atypischen (15) PKAN und damit nicht klar zuzuordnen. Zu bedenken ist ein Altersunterschied der Kohorten von durchschnittlich 14 Jahren der klassischen PKAN-Patienten mit BFMDRS-Erhebung zum Untersuchungszeitpunkt und 5,3 Jahren nach Erkrankungsbeginn, 27,9 Jahren bei der atypischen PKAN und 16,8 Jahren seit Erkrankungsbeginn sowie 32,8 Jahren bei der Cabral-Kohorte mit BFMDRS-Erhebung 2010 und 20,3 Jahren seit Erkrankungsbeginn. Die Personen mit der Angabe der klassischen PKAN waren damit erheblich jünger zum Zeitpunkt der BFMDRS-Erhebung als die der atypischen PKAN und die der Cabral-Kohorte. Abbildung 26 zeigt dafür die Gruppen in Abhängigkeit der Zeit mit der Erkrankung. Die geringen Korrelationskoeffizienten der Daten von erreichten Punkten im BFMDRS und der Zeit seit Erkrankungsbeginn zeigt eine weite Streuung von Erkrankungsschwere und Alter in allen Gruppen. Trotzdem ist die Cabral-Gruppe in beiden Skalen abermals nicht klar einer Gruppe zuzuordnen.

Damit konnte zusammenfassend ein Problem der Definition in „klassischen“ und „atypischen“ PKAN gezeigt werden. Vehement auf eine Definition zu den beiden Formen zu pochen ist bisher insofern ohne Konsequenz, als dass es heute weder eine Vorhersagemöglichkeit zum einen oder zum anderen Verlauf gibt noch sich damit die Progredienz vorhersagen lässt, und zum anderen auch noch keine Leitlinientherapie existiert, die auf die eine oder andere Form eingeht.

5.3.1 Die c.680A>G-Mutation in Pakistan

Wie schon eingangs erwähnt veröffentlichten Saleheen et al. 2007 eine Fallbeschreibung von zwei pakistanischen Geschwistern, die die c.680A>G-Mutation aufwiesen. Die Geschwister waren 13 und elf Jahre alt. Der ältere Bruder zeigte ab dem Alter von zehn

Jahren eine progressive Verschlechterung des Laufens, Schlafstörungen, abnormale unwillkürliche Bewegungen und Dysarthrie. Der jüngere Bruder hatte im Alter von elf Jahren weniger schwere Symptome mit unwillkürlichen Bewegungen und eine Gangstörung und verminderte Schulleistungen ab dem Alter von neun Jahren. Beide wurden mit milder kognitiver Einschränkung und generalisierter Dystonie beschrieben. Bei beiden Geschwistern wurde das „Eye-of-the-Tiger“-Zeichen im MRT gefunden. Der Beginn der Symptomatik passt vom Alter zu der Kohorte in Cabral (Median 10 (IQR 9 – 11,5) Jahre). Ebenso wurde die Kohorte in Cabral mit einem häufigen Symptombeginn in Form von erhöhter Fallneigung und unwillkürlichen dystonen Bewegungen beschrieben. Sowohl bei den pakistanischen Geschwistern als auch bei der Kohorte in Cabral wurde keine Retinopathia pigmentosa gefunden. Der Zusammenhang zwischen der Kohorte in Cabral und der identischen Mutation in Pakistan bleibt ungewiss.

Interessanterweise existieren Migrationsbewegungen aus Pakistan in die Karibik, so dass es in Kuba, Guyana, Jamaika und der Dominikanischen Republik nach wie vor Gemeinden von pakistanischen Muslimen gibt (islamweb.net). Migrationsbewegungen in die Dominikanische Republik erfolgten insbesondere in den 1930er Jahren. Es konnte jedoch keinen definitiven Nachweis für eine Immigration aus Pakistan im Rahmen der Recherchen für diese Arbeit gefunden werden.

Die Migrationsbewegungen legen jedoch den Schluss nahe, dass die ursprüngliche Mutation über Brasilien aus Pakistan immigrierte. Nach der Hardy-Weinberg-Formel errechnet sich bei einer angenommenen Prävalenz von ein bis drei pro Million (Gregory A. 2017) eine Heterozygotenfrequenz von 0,3 pro 1.000 Einwohner (ausgehend von $2/10^6$). Die Spontanmutationsrate für eine spezifische Mutation ist möglicherweise geringer als die Möglichkeit einer Einwanderung eines c.680A>G-Heterozygoten aus Pakistan. Dass wiederum ein Träger der Mutation aus der Dominikanischen Republik nach Pakistan emigrierte, ist ebenso denkbar.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine große Kohorte von PKAN-Patienten in der Region Cabral, Dominikanische Republik, beschrieben. Bei allen erkrankten Personen wurde die gleiche c.680A>G-Mutation gefunden. Zusätzlich wurde eine Vergleichskohorte durch eine Metaanalyse der Literatur mit 100 einbezogenen Personen erstellt und mit der dominikanischen Kohorte verglichen. Die Kohorte in Cabral zeigt im Vergleich mit der Kohorte aus der Literaturrecherche einen späten klassischen Erkrankungsbeginn mit einem teils atypischen Verlauf. Eine familiäre Häufung und eine langsamere Symptompogredienz sind kennzeichnend für die Erkrankung in der Gegend um Cabral. Die Region ist mit einem angrenzenden Naturschutzgebiet geographisch und wirtschaftlich isoliert. Im Allgemeinen kommt es in der Dominikanischen Republik zu mehr Abwanderung der Bevölkerung in die großen Städte. Es liegt nahe, dass die Häufigkeit der Erkrankung durch einen Inseleffekt zustande kommt, der durch vermehrte Familienverbindungen bedingt ist, was durch mehrere Fälle von Ehen mit Konsanguinität mit betroffenen Nachkommen innerhalb der Familien gestützt wird. Weiterhin wurde in Cabral bei einer randomisierten Untersuchung bei 556 Personen eine Heterozygotenfrequenz von 12,9 % gefunden. Damit ist anzunehmen, dass PKAN in der Region um Cabral die häufigste monogenetische Erkrankung ist. Bei den Patienten in Cabral wurde ein Altersdurchschnitt von 20,5 Jahren festgestellt. Die Erkrankung ist dort weniger schnell voranschreitend als es für die klassische PKAN in der Literatur beschrieben ist. Da für PKAN nach wie vor keine Kausaltherapie existiert, ist eine sinnvolle Maßnahme die Etablierung einer humangenetischen Beratung in Cabral. Im Vergleich der Untersuchungen von 2007 zu 2010 wurde außerdem gezeigt, dass auch bei der gleichen Mutation jünger Erkrankte einen schwereren Erkrankungsverlauf hatten als älter erkrankte Personen. Das spricht dafür, dass die Mutation selbst weniger das Erkrankungsalter und die Progredienz bestimmt als anderweitige, bisher unbekannte Kompensationsmechanismen. Die Literaturrecherche zeigte zudem, dass die aufgezeigten Todesfälle mit einem frühen Tod fast ausschließlich als klassische PKAN-Fälle zu sehen sind.

7. Thesen

1. In Cabral findet sich die weltweit häufigste Frequenz einer monogenen neurodegenerativen Erkrankung.
2. Die hohe Frequenz der Mutation in Cabral ist durch einen Founder-Effekt und durch eine niedrige Mobilität der Bevölkerung bedingt.
3. Die Symptomverteilung der PKAN ist weder von der Lokalisation der Mutation, noch vom Geschlecht abhängig.
4. Auch bei der gleichen c.680A>G-Mutation besteht eine negative Korrelation zwischen Erkrankungsalter und Verlaufstempo (jung erkrankte Personen haben eine schnellere Progredienz im BFMDRS als älter erkrankte).
5. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei einer Homozygotie der c.680A>G-Mutation ist länger und die Symptomprogredienz ist langsamer als es bei anderen klassischen Fällen in der Literatur angegeben wird. Daraus resultiert eine höhere Inzidenz an Erkrankten in Cabral durch die längere Lebenszeit jedes Einzelnen und der höheren Heterozygotenrate.
6. Die aus der c.680A>G-Mutation resultierende PKAN zeigt Attribute der klassischen als auch der atypischen PKAN.
7. Im früheren Stadium der PKAN ist der Progress rascher voranschreitend, als es in einem späteren Stadium der Fall ist.
8. Für die Bewertung des Behinderungsgrades der PKAN ist die BFMDRS am besten validiert. Die Untersuchung des BFMDRS durch die unterschiedlichen Untersucher hat dieselbe Reliabilität wie von einem alleine. Der BFMDRS sollte regelhaft bei der PKAN erhoben werden.
9. Die derzeit fehlende kausale Therapie einer PKAN und die hohe Trägerfrequenz der Mutation bedingt die Notwendigkeit eines Aufklärungsprogramms in Cabral. Humangenetische Beratung, ein Screeningprogramm der Bevölkerung und Pränataldiagnostik können zu einem Rückgang der Erkrankungsfälle führen.

8. Literaturverzeichnis

Afshar, K.; Gonczy, P.; DiNardo, S.; Wasserman, S. A. (2001): fumble encodes a pantothenate kinase homolog required for proper mitosis and meiosis in *Drosophila melanogaster*. In *Genetics* 157 (3), pp. 1267–1276.

Alazami, A.; Al-Saif, A.; Al-Semari, A.; Bohlega, S.; Zlitni, S.; Alzahrani, F. et al. (2008): Mutations in C2orf37, encoding a nucleolar protein, cause hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome. In *American journal of human genetics* 83 (6), pp. 684–691. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.10.018.

Angastiniotis, M. (2003): Die Prävention von Thalassämie auf Zypern. Edited by Bundeszentrale für politische Bildung. Available online at <http://www.bpb.de/veranstaltungen/dokumentation/129724/die-praevention-von-thalassaemie-auf-zypern>, checked on 3/15/2018.

Aoun, M.; Corsetto, P.; Nugue, G.; Montorfano, G.; Ciusani, E.; Crouzier, D. et al. (2017): Changes in Red Blood Cell membrane lipid composition. A new perspective into the pathogenesis of PKAN. In *Molecular genetics and metabolism* 121 (2), pp. 180–189. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.04.006.

Baeza, A.; Dobson-Stone, C.; Rampoldi, L.; Bader, B.; Walker, R.; Danek, A.; Monaco, A.: Chorea-Acanthocytosis. Synonyms: ChAc, Choreoacanthocytosis. In : GeneReviews, checked on Last Update: 1/30/2014.

Basic hospital access, WHO Universal Health Coverage Data Portal (2014): Basic hospital access. Available online at <http://apps.who.int/gho/cabinet/uhc.jsp>, checked on 6/15/2017.

Baumeister, F. A. M.; Auer, D. P.; Hortnagel, K.; Freisinger, P.; Meitinger, T. (2005): The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. In *Neuropediatrics* 36 (3), pp. 221–222. DOI: 10.1055/s-2005-865714.

Bernard, G.; Chouinard, S.; Saunders-Pullman, R. (2016): Fahn–Marsden Rating Scale ☆. In J. Stein (Ed.): Reference module in neuroscience and biobehavioral psychology. [S.l.]: Elsevier.

Biffi, A. (2018): Gene Therapy as a Curative Option for beta-Thalassemia. In *N Engl J Med* 378 (16), pp. 1551–1552. DOI: 10.1056/NEJMe1802169.

Bosveld, F.; Rana, A.; van der Wouden, P.; Lemstra, W.; Ritsema, M.; Kampinga, H.; Sibon, O. (2008): De novo CoA biosynthesis is required to maintain DNA integrity during development of the *Drosophila* nervous system. In *Hum Mol Genet* 17 (13), pp. 2058–2069. DOI: 10.1093/hmg/ddn105.

Brüggemann N.; Klein C.: Parkin Type of Early-Onset Parkinson Disease. In : GeneReviews, checked on 2017.

Brunetti, D.; Dusi, S.; Morbin, M.; Uggetti, A.; Moda, F.; D'Amato, I. et al. (2012): Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: altered mitochondria membrane potential and defective respiration in Pank2 knock-out mouse model. In *Hum Mol Genet* 21 (24), pp. 5294–5305. DOI: 10.1093/hmg/dds380.

Cacciagli, P.; Desvignes, J.-P.; Girard, N.; Delepine, M.; Zelenika, D.; Lathrop, M. et al. (2014): AP1S2 is mutated in X-linked Dandy-Walker malformation with intellectual disability,

- basal ganglia disease and seizures (Pettigrew syndrome). In *European journal of human genetics : EJHG* 22 (3), pp. 363–368. DOI: 10.1038/ejhg.2013.135.
- Christou, Y.-P.; Tanteles, G.; Kkolou, E.; Ormiston, A.; Konstantopoulos, K.; Beconi, M. et al. (2017): Open-Label Fosmetpantotenate, a Phosphopantothenate Replacement Therapy in a Single Patient with Atypical PKAN. In *Case reports in neurological medicine* 2017, p. 3247034. DOI: 10.1155/2017/3247034.
- Connor, J. R.; Snyder, B. S.; Beard, J. L.; Fine, R. E.; Mufson, E. J. (1992): Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. In *J Neurosci Res* 31 (2), pp. 327–335. DOI: 10.1002/jnr.490310214.
- Cragg, H.; Williamson, M.; Young, E.; O'Brien, J.; Alhadeff, J.; Fang-Kircher, S. et al. (1997): Fucosidosis: genetic and biochemical analysis of eight cases. In *Journal of medical genetics* 34 (2), pp. 105–110.
- Curtis, D.; Robertson, M. M.; Gurling, H. M. (1992): Autosomal dominant gene transmission in a large kindred with Gilles de la Tourette syndrome. In *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 160, pp. 845–849.
- del Valle-Lopez, P.; Perez-Garcia, R.; Sanguino-Andres, R.; Gonzalez-Pablos, E. (2011): Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms. In *Actas Esp Psiquiatr* 39 (4), pp. 260–262.
- Delgado, R.; Sanchez, P.; Speckter, H.; Then, E.; Jimenez, R.; Oviedo, J. et al. (2012): Missense PANK2 mutation without "eye of the tiger" sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). In *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 35 (4), pp. 788–794. DOI: 10.1002/jmri.22884.
- Dexter, D. T.; Carayon, A.; Javoy-Agid, F.; Agid, Y.; Wells, F. R.; Daniel, S. E. et al. (1991): Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. In *Brain* 114 (Pt 4), pp. 1953–1975.
- Fermin-Delgado, R.; Roa-Sanchez, P.; Speckter, H.; Perez-Then, E.; Rivera-Mejia, D.; Foerster, B.; Stoeter, P. (2013): Involvement of globus pallidus and midbrain nuclei in pantothenate kinase-associated neurodegeneration: measurement of T2 and T2* time. In *Clinical neuroradiology* 23 (1), pp. 11–15. DOI: 10.1007/s00062-011-0127-9.
- Fink, J.: Hereditary Spastic Paraplegia Overview. Synonyms: Familial Spastic Paraplegia, Hereditary Spastic Paraparesis, Strumpell-Lorrain Syndrome. In : GeneReviews, checked on Last Update: 2/6/2014.
- Freeman, K.; Gregory, A.; Turner, A.; Blasco, P.; Hogarth, P.; Hayflick, S. (2007): Intellectual and adaptive behaviour functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In *Journal of intellectual disability research : JIDR* 51 (Pt. 6), pp. 417–426. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2006.00889.x.
- Garden, G.: Spinocerebellar Ataxia Type 7. Synonym: SCA 7. In : GeneReviews, checked on Last Update: 12/20/2012.
- Gehlen, W.; Delank, H.-W. (2010): Neurologie. With assistance of K. Eger, T. Müller, S. Zierz. 12th ed.: Georg Thieme verlag.
- Goodwin, P. (2008): Hereditary retinal disease. In *Current opinion in ophthalmology* 19 (3), pp. 255–262. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3282fc27fc.

- Gregory, A.; Hayflick, S. (2005): Neurodegeneration with brain iron accumulation. In *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences* 43 (4), pp. 286–296.
- Gregory, A.; Kurian, M.; Maher, E.; Hogarth, P.; Hayflick, S.: PLA2G6-Associated Neurodegeneration. In : GeneReviews. Available online at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/?term=>, checked on 3/19/2015.
- Gregory A., Hayflick S. (2017): Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. In *GeneReviews* 2013. Available online at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>.
- Gudbjartsson, D.; Helgason, H.; Gudjonsson, S.; Zink, F.; Oddson, A.; Gylfason, A. et al. (2015): Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. In *Nature genetics* 47 (5), pp. 435–444. DOI: 10.1038/ng.3247.
- Guillerman, R. P. (2000): The eye-of-the-tiger sign. In *Radiology* 217 (3), pp. 895–896. DOI: 10.1148/radiology.217.3.r00dc31895.
- Hallervorden, J.; Spatz, H. (1922): Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen system mit besonderer beteiligung des globus pallidus und der substantia nigra - Ein beitrag zu den beziehungen zwischen diesen beiden zentren. In *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 79 (1), pp. 254–302. DOI: 10.1007/BF02878455.
- Hartig, M.; Hortnagel, K.; Garavaglia, B.; Zorzi, G.; Kmiec, T.; Klopstock, T. et al. (2006): Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. In *Annals of neurology* 59 (2), pp. 248–256. DOI: 10.1002/ana.20771.
- Hayflick, S. (2003): Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name. In *Curr Opin Pediatr* 15 (6), pp. 572–577.
- Hayflick, S.; Westaway, S.; Levinson, B.; Zhou, B.; Johnson, M.; Ching, K.; Gitschier, J. (2003): Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. In *N Engl J Med* 348 (1), pp. 33–40. DOI: 10.1056/NEJMoa020817.
- Health expenditure per capita, DataBank, The World Bank Group (2016): Health expenditure per capita. Available online at <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.PCAP>, checked on 6/21/2017.
- Hucke, J.; Füllers, U. (2005): Extrauterine Schwangerschaft. In *Gynäkologe* 38 (6), pp. 535–552. DOI: 10.1007/s00129-005-1705-1.
- Kotzbauer, P.; Truax, A.; Trojanowski, J.; Lee, V. (2005): Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. In *J Neurosci* 25 (3), pp. 689–698. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4265-04.2005.
- Kountouris, Petros; Kousiappa, Ioanna; Papasavva, Thessalia; Christopoulos, George; Pavlou, Eleni; Petrou, Miranda et al. (2016): The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus. A 20-year retrospective study. In *Scientific reports* 6, p. 26371. DOI: 10.1038/srep26371.

- Kruer, M.; Hiken, M.; Gregory, A.; Malandrini, A.; Clark, D.; Hogarth, P. et al. (2011): Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In *Brain* 134 (Pt 4), pp. 947–958. DOI: 10.1093/brain/awr042.
- Ledray, L. E.; Netzel, L. (1997): DNA evidence collection. In *J Emerg Nurs* 23 (2), pp. 156–158.
- Lehn, A.; Boyle, R.; Brown, H.; Airey, C.; Mellick, G. (2012): Neuroferritinopathy. In *Parkinsonism & related disorders* 18 (8), pp. 909–915. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.06.021.
- Lim, B. C.; Ki, C-S; Cho, A.; Hwang, H.; Kim, K. J.; Hwang, Y. S. et al. (2012): Pantothenate kinase-associated neurodegeneration in Korea. Recurrent R440P mutation in PANK2 and outcome of deep brain stimulation. In *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 19 (4), pp. 556–561. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03589.x.
- Liu, J.; Bader, B.; Danek, A. (2014): Neuroacanthocytosis in china: a review of published reports. In *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)* 4, p. 248. DOI: 10.7916/D8Q23XDX.
- Ma, L-Y; Wang, L.; Yang, Y-M; Lu, Y.; Cheng, F-B; Wan, X-H (2015): Novel gene mutations and clinical features in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In *Clinical genetics* 87 (1), pp. 93–95. DOI: 10.1111/cge.12341.
- Magherini, A.; Litvan, I. (2005): Cognitive and behavioral aspects of PSP since Steele, Richardson and Olszewski's description of PSP 40 years ago and Albert's delineation of the subcortical dementia 30 years ago. In *Neurocase* 11 (4), pp. 250–262. DOI: 10.1080/13554790590962979.
- McIntyre, C.; Savasta, M.; Kerkerian-Le Goff, L.; Vitek, J. (2004): Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. In *Clin Neurophysiol* 115 (6), pp. 1239–1248. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.12.024.
- Miszkiel, K. A.; Paley, M. N.; Wilkinson, I. D.; Hall-Craggs, M. A.; Ordidge, R.; Kendall, B. E. et al. (1997): The measurement of R2, R2* and R2' in HIV-infected patients using the prime sequence as a measure of brain iron deposition. In *Magn Reson Imaging* 15 (10), pp. 1113–1119.
- Mole, S.; Williams, R.: Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In : GeneReviews, checked on Last Update: 8/1/2013.
- Nyhan W., O'Neill P., Jinnah H., Harris J.: Lesch-Nyhan Syndrome. Synonyms: HGPRT Deficiency, HPRT Deficiency, Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase Deficiency, Lesch-Nyhan Disease. In : GeneReviews, checked on Last Update: 5/15/2014.
- Ozelius, L.; Lubarr, N.: DYT1 Early-Onset Primary Dystonia. Synonyms: Early-Onset Torsion Dystonia, Oppenheim's Dystonia. In : GeneReviews, checked on Last Update: 1/2/2014.
- Paulson, H.: Spinocerebellar Ataxia Type 3. Synonyms: Azorean Ataxia, Machado-Joseph Disease, MJD, SCA3. In : GeneReviews, checked on Last Update: 9/24/2015.
- Popławska-Domaszewicz, K.; Florczak-Wyspiańska, J.; Kozubski, W. (2014): Update on neurodegeneration with brain iron accumulation. In *Neurologia i neurochirurgia polska* 48 (3), pp. 206–213. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.05.001.

- Robertson, M. M. (2008): The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. In *Journal of psychosomatic research* 65 (5), pp. 461–472. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.03.006.
- Saleheen, D.; Ali, T.; Aly, Z.; Khealani, B.; Frossard, P. (2007): Novel mutation in the PANK2 gene leads to pantothenate kinase-associated neurodegeneration in a Pakistani family. In *Pediatric neurology* 37 (4), pp. 296–298. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.015.
- Schiessl-Weyer, J.; Roa, P.; Laccone, F.; Kluge, B.; Tichy, A.; Almeida Ribeiro, E. de et al. (2015): Acanthocytosis and the c.680 AG Mutation in the PANK2 Gene: A Study Enrolling a Cohort of PKAN Patients from the Dominican Republic. In *PloS one* 10 (4), e0125861. DOI: 10.1371/journal.pone.0125861.
- Schneider, S.; Dusek, P.; Hardy, J.; Westenberger, A.; Jankovic, J.; Bhatia, K. (2013): Genetics and Pathophysiology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). In *Current neuropharmacology* 11 (1), pp. 59–79. DOI: 10.2174/157015913804999469.
- Sethi, K. D.; Adams, R. J.; Loring, D. W.; el Gammal, T. (1988): Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. In *Annals of neurology* 24 (5), pp. 692–694. DOI: 10.1002/ana.410240519.
- Shoham, S.; Youdim, M. B. (2000): Iron involvement in neural damage and microgliosis in models of neurodegenerative diseases. In *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 46 (4), pp. 743–760.
- Sofic, E.; Riederer, P.; Heinsen, H.; Beckmann, H.; Reynolds, G. P.; Hebenstreit, G.; Youdim, M. B. (1988): Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. In *Journal of neural transmission* 74 (3), pp. 199–205.
- Steeves, T.; Day, L.; Dykeman, J.; Jette, N.; Pringsheim, T. (2012): The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. In *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27 (14), pp. 1789–1796. DOI: 10.1002/mds.25244.
- Stillman, A.; Ercan-Sencicek, A.; State, M.: Tourette Disorder Overview. Synonyms: Gilles de la Tourette Syndrome, Maladie de Tics, Tourette Syndrome. In : GeneReviews, checked on 11/10/2009.
- Stoeter, P.; Roa-Sanchez, P.; Speckter, H.; Perez-Then, E.; Foerster, B.; Vilchez, C. et al. (2015): Changes of cerebral white matter in patients suffering from Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN): A diffusion tensor imaging (DTI) study. In *Parkinsonism & related disorders* 21 (6), pp. 577–581. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.03.009.
- Sulem, P.; Helgason, H.; Oddson, A.; Stefansson, H.; Gudjonsson, S.; Zink, F. et al. (2015): Identification of a large set of rare complete human knockouts. In *Nature genetics* 47 (5), pp. 448–452. DOI: 10.1038/ng.3243.
- Tan, J.; Zhang, Tongmei; Jiang, L.; Chi, J.; Hu, D.; Pan, Q. et al. (2011): Regulation of intracellular manganese homeostasis by Kufor-Rakeb syndrome-associated ATP13A2 protein. In *The Journal of biological chemistry* 286 (34), pp. 29654–29662. DOI: 10.1074/jbc.M111.233874.
- Taylor, E. M.; Morgan, E. H. (1990): Developmental changes in transferrin and iron uptake by the brain in the rat. In *Brain Res Dev Brain Res* 55 (1), pp. 35–42.

- Taylor, T. D.; Litt, M.; Kramer, P.; Pandolfo, M.; Angelini, L.; Nardocci, N. et al. (1996): Homozygosity mapping of Hallervorden-Spatz syndrome to chromosome 20p12.3-p13. In *Nature genetics* 14 (4), pp. 479–481. DOI: 10.1038/ng1296-479.
- Tiberio, G.; Filocamo, M.; Gatti, R.; Durand, P. (1995): Mutations in fucosidosis gene: a review. In *Acta geneticae medicae et gemellologiae* 44 (3-4), pp. 223–232.
- Timmermann, L.; Pauls, K A M; Wieland, K.; Jech, R.; Kurlemann, G.; Sharma, N. et al. (2010): Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. In *Brain* 133 (Pt 3), pp. 701–712. DOI: 10.1093/brain/awq022.
- Trepel, M. (2011): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 5th ed.: Elsevier Urban & Fischer.
- van Craenenbroeck, A.; Gebruers, M.; Martin, J.-J.; Cras, P. (2010): Hallervorden-Spatz disease: historical case presentation in the spotlight of nosological evolution. In *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (15), pp. 2486–2492. DOI: 10.1002/mds.23217.
- Warby, S.; Graham, R.; Hayden, M.: Huntington Disease. Synonym: Huntington Chorea. In : GeneReviews, checked on Last Update: 12/11/2014.
- Weiss, K. H.: Wilson Disease. Synonym: Hepatolenticular Degeneration. In : GeneReviews, checked on Last Update: 5/16/2013.
- Zecca, L.; Gallorini, M.; Schunemann, V.; Trautwein, A. X.; Gerlach, M.; Riederer, P. et al. (2001): Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. In *J Neurochem* 76 (6), pp. 1766–1773.
- Zhou, B.; Westaway, S. K.; Levinson, B.; Johnson, M. A.; Gitschier, J.; Hayflick, S. (2001): A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. In *Nature genetics* 28 (4), pp. 345–349. DOI: 10.1038/ng572.
- Zorzi, G.; Zibordi, F.; Chiapparini, L.; Bertini, E.; Russo, L.; Piga, A. et al. (2011): Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. In *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (9), pp. 1756–1759. DOI: 10.1002/mds.23751.
- Zumbrennen-Bullough, K.; Becker, L.; Garrett, L.; Holter, S.; Calzada-Wack, J.; Mossbrugger, I. et al. (2014): Abnormal brain iron metabolism in Irp2 deficient mice is associated with mild neurological and behavioral impairments. In *PloS one* 9 (6), e98072. DOI: 10.1371/journal.pone.0098072.

Literaturverzeichnis der Patienten der Referenzkohorte

- Aggarwal, A.; Schneider, S.; Houlden, H.; Silverdale, M.; Paudel, R.; Paisan-Ruiz, C. et al. (2010): Indian-subcontinent NBIA. Unusual phenotypes, novel PANK2 mutations, and undetermined genetic forms. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (10), S. 1424–1431. DOI: 10.1002/mds.23095.
- Aryani, O.; Houshmand, M.; Fatehi, F. (2013): A novel PANK2 gene mutation in a Persian boy. The first report from Iran. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 115 (7), S. 1170–1172. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.10.004.

- Assami, S.; Azzedine, H.; Nouioua, S.; Mundwiler, E.; Mahoui, S.; Makri, S. et al. (2011): Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Clinical description of 10 patients and identification of new mutations. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (9), S. 1777–1779. DOI: 10.1002/mds.23648.
- Baumeister, F. A. M.; Auer, D. P.; Hortnagel, K.; Freisinger, P.; Meitinger, T. (2005): The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. In: *Neuropediatrics* 36 (3), S. 221–222. DOI: 10.1055/s-2005-865714.
- Bozi, M.; Matarin, M.; Theocharis, I.; Potagas, C.; Stefanis, L. (2009): A patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration and supranuclear gaze palsy. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 111 (8), S. 688–690. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.04.007.
- Castelnau, P.; Cif, L.; Valente, E.; Vayssiere, N.; Hemm, S.; Gannau, A. et al. (2005): Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Annals of neurology* 57 (5), S. 738–741. DOI: 10.1002/ana.20457.
- Dezfouli, M.; Jaber, E.; Alavi, A.; Rezvani, M.; Shahidi, G.; Elahi, E.; Rohani, M. (2012): Pantothenate kinase 2 mutation with eye-of-the-tiger sign on magnetic resonance imaging in three siblings. In: *Iranian journal of neurology* 11 (4), S. 155–158.
- Doi, H.; Koyano, S.; Miyatake, S.; Matsumoto, Na.; Kameda, T.; Tomita, A. et al. (2010): Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2. Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. In: *Journal of the neurological sciences* 290 (1-2), S. 172–176. DOI: 10.1016/j.jns.2009.11.008.
- Ghafouri-Fard, S.; Yassaee, V.; Rezayi, A.; Hashemi-Gorji, F.; Alipour, N.; Miryounesi, M. (2016): A Novel Nonsense Mutation in PANK2 Gene in Two Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. In: *International journal of molecular and cellular medicine* 5 (4), S. 255–259.
- Grandas, F.; Fernandez-Carballal, C.; Guzman-de-Villoria, J.; Ampuero, I. (2011): Treatment of a dystonic storm with pallidal stimulation in a patient with PANK2 mutation. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (5), S. 921–922. DOI: 10.1002/mds.23586.
- Kang, A.; Minoshima, S. (2014): 123I-ioflupane SPECT findings of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Clinical nuclear medicine* 39 (9), S. 849–851. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000409.
- Krause, M.; Fogel, W.; Tronnier, V.; Pohle, S.; Hortnagel, K.; Thyen, Ute; Volkmann, Jens (2006): Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 (12), S. 2255–2257. DOI: 10.1002/mds.21166.
- Kruer, M.; Hiken, M.; Gregory, A.; Malandrini, A.; Clark, D.; Hogarth, P. et al. (2011): Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Brain : a journal of neurology* 134 (Pt 4), S. 947–958. DOI: 10.1093/brain/awr042.
- Kuo, S.-H.; Greene, P. (2010): Clinical reasoning. A 16-year-old boy with freezing of gait. In: *Neurology* 75 (6), e23–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec8022.
- Li, A.; Paudel, R.; Johnson, R.; Courtney, R.; Lees, A. J.; Holton, J. L. et al. (2013): Pantothenate kinase-associated neurodegeneration is not a synucleinopathy. In: *Neuropathology and applied neurobiology* 39 (2), S. 121–131. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2012.01269.x.
- Li, Y.-F.; Li, H.-F.; Zhang, Y.-B.; Wu, J.-M. (2016): Novel homozygous PANK2 mutation identified in a consanguineous Chinese pedigree with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Biomedical reports* 5 (2), S. 217–220. DOI: 10.3892/br.2016.715.

- Lim, B. C.; Ki, C-S; Cho, A.; Hwang, H.; Kim, K. J.; Hwang, Y. S. et al. (2012): Pantothenate kinase-associated neurodegeneration in Korea. Recurrent R440P mutation in PANK2 and outcome of deep brain stimulation. In: *European journal of neurology* 19 (4), S. 556–561. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03589.x.
- Liu, Z.; Liu, Y.; Yang, Y.; Wang, L.; Dou, W.; Guo, J. et al. (2017): Subthalamic Nuclei Stimulation in Patients With Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 20 (5), S. 484–491. DOI: 10.1111/ner.12549.
- Lyoo, C.; Prokisch, H.; Meitinger, T.; Lee, S.; Kim, D.; Lee, M. (2008): Anticholinergic-responsive gait freezing in a patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (2), S. 283–284. DOI: 10.1002/mds.21799.
- Ma, L.-Y.; Wang, L.; Yang, Y.-M.; Lu, Y.; Cheng, F.-B.; Wan, X.-H. (2015): Novel gene mutations and clinical features in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Clinical genetics* 87 (1), S. 93–95. DOI: 10.1111/cge.12341.
- Mikati, M.; Yehya, A.; Darwish, H.; Karam, P.; Comair, Y. (2009): Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 13 (1), S. 61–64. DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.01.006.
- Pan, L.-S.; Yu, L.-H.; Yin, Y.-Y.; Xu, Y.-M. (2013): A novel PANK2 mutation in a 12-year-old Chinese boy with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Neurology India* 61 (2), S. 175–176. DOI: 10.4103/0028-3886.111134.
- Perez-Gonzalez, E. A.; Chacon-Camacho, O. F.; Arteaga-Vazquez, J.; Zenteno, J. C.; Mutchinick, O. M. (2013): A novel gene mutation in PANK2 in a patient with an atypical form of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *European journal of medical genetics* 56 (11), S. 606–608. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.08.007.
- Picillo, M.; Pellecchia, M.; Vitale, Ca.; Barone, P.; Amboni, M. (2014): Pallidal stimulation in atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Six-year follow-up. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29 (2), S. 276–277. DOI: 10.1002/mds.25709.
- Rump, P.; Lemmink, H. H.; Verschuuren-Bemelmans, C. C.; Grootcholten, P. M.; Fock, J. M.; Hayflick, S. J. et al. (2005): A novel 3-bp deletion in the PANK2 gene of Dutch patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Evidence for a founder effect. In: *Neurogenetics* 6 (4), S. 201–207. DOI: 10.1007/s10048-005-0018-9.
- Saleheen, D.; Ali, T.; Aly, Z.h; Khealani, B.; Frossard, P. (2007): Novel mutation in the PANK2 gene leads to pantothenate kinase-associated neurodegeneration in a Pakistani family. In: *Pediatric neurology* 37 (4), S. 296–298. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.015.
- Saleheen, D.; Frossard, P.; Ozair, M.; Kazmi, M.; Khalid, Ha.; Khealani, B. (2005): The "eye of the tiger" sign. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 172 (1), S. 38. DOI: 10.1503/cmaj.1040036.
- Sathe, K.; Hegde, A.; Doshi, P. (2013): Deep brain stimulation improves quality of life in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Journal of pediatric neurosciences* 8 (1), S. 46–48. DOI: 10.4103/1817-1745.111423.
- Seo, J.-H.; Song, S.-K.; Lee, P. (2009): A Novel PANK2 Mutation in a Patient with Atypical Pantothenate-Kinase-Associated Neurodegeneration Presenting with Adult-Onset Parkinsonism. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 5 (4), S. 192–194. DOI: 10.3988/jcn.2009.5.4.192.
- Shan, J.; Wen, B.; Zhu, J.; Lin, P.; Zheng, J.; Yan, C. (2013): Novel PANK2 gene mutations in two Chinese siblings with atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In:

Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 34 (4), S. 561–563. DOI: 10.1007/s10072-012-1177-8.

Tanrikulu, B.; Ozen, A.; Gunal, D.; Turkdogan, D.; Bayrakli, F.; Bayri, Y. et al. (2015): Deep brain stimulation as treatment for dystonic storm in pantothenate kinase-associated neurodegeneration syndrome. Case report of a patient with homozygous C.628 2 T G mutation of the PANK2 gene. In: *Acta neurochirurgica* 157 (9), 1513-6; discussion 1516-7. DOI: 10.1007/s00701-015-2514-5.

Tanteles, G.; Spanou-Aristidou, E.; Antoniou, C.; Christophidou-Anastasiadou, V.; Kleopa, K. (2014): Novel homozygous PANK2 mutation causing atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) in a Cypriot family. In: *Journal of the neurological sciences* 340 (1-2), S. 233–236. DOI: 10.1016/j.jns.2014.03.001.

Tomic, A.; Petrovic, I.; Svetel, M.; Dobricic, V.; Dragasevic Miskovic, N.; Kostic, V. (2015): Pattern of disease progression in atypical form of pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN) - Prospective study. In: *Parkinsonism & related disorders* 21 (5), S. 521–524. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.006.

Yoon, W. T.; Lee, W. Y.; Shin, H.-Y.; Lee, S.-T.; Ki, C.-S. (2010): Novel PANK2 gene mutations in korean patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration presenting unilateral dystonic tremor. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (2), S. 245–247. DOI: 10.1002/mds.22891.

Zhang, Y.-H.; Tang, B.-S.; Zhao, A.-L.; Xia, K.; Long, Z.-G.; Guo, J.-F. et al. (2005): Novel compound heterozygous mutations in the PANK2 gene in a Chinese patient with atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20 (7), S. 819–821. DOI: 10.1002/mds.20408.

Zolkipli, Z.; Dahmouh, H.; Saunders, D. E.; Chong, W. K. K.; Surtees, R. (2006): Pantothenate kinase 2 mutation with classic pantothenate-kinase-associated neurodegeneration without 'eye-of-the-tiger' sign on MRI in a pair of siblings. In: *Pediatric radiology* 36 (8), S. 884–886. DOI: 10.1007/s00247-006-0205-3.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematisch dargestellter Founder-Effekt. Durch die zufällige Häufung eines Allels (rote Quadrate und blaue Rechtecke) in einer Gründerpopulation (großer Kreis) kommt das häufigere Allel sehr viel häufiger in der neuen Population (kleine Kreise) vor als in der Ursprungspopulation. Eigene Darstellung nach „qz10“ aus Wiki-Commons (File:Founder_effect.png).	17
Abbildung 2: A) Das "Eye-of-the-Tiger" im T2-gewichteten MRT mit gelbem Pfeil markiert. B) MRT-Bild mit Eisenablagerung ohne "Eye-of-the-Tiger", NBIA aber keine PKAN. Aus Gregory A, Hayflick S: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; GeneReviews, 2013.	19
Abbildung 3: Coenzym-A-Zyklus, Pathophysiologie und Therapieversuche der PKAN-Erkrankung. Eigene Darstellung. Coenzym-A-Zyklus nach Berg, Tymoczko, Stryer: Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag (2007).	22
Abbildung 4: Verteilung der Beeinträchtigungen bei den 8 körperlich untersuchten Patienten von 2007. Die absolute Anzahl (n) ist als Balkenbeschriftung über den jeweiligen Balken angegeben.	35
Abbildung 5: Verteilung der Beeinträchtigungen bei der Anzahl den 17 körperlich untersuchten Patienten von 2010. Die absolute Anzahl (n) ist als Balkenbeschriftung über den jeweiligen Balken angegeben.	37
Abbildung 6: Vergleich der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale mit der Einschätzung des Untersuchers (Movement) und der Selbsteinschätzung der Betroffenen (Disability) im Vergleich von 2007 und 2010.	39
Abbildung 7: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (in Punkten) im Vergleich der Untersuchungen 2007 zu 2010 von zu beiden Zeitpunkten untersuchten Patienten. Die Disability Scale von 10_I_1 von 2010 lag nicht vor.	39
Abbildung 8: Die Differenz der BFMDR-Scores von 2007 und 2010, aufgetragen auf einem Index, der das Alter bei Erkrankung mit einbeziehen soll. Bewertung durch Untersucher (r: -0,84, r ² : 0,7) und die Selbsteinschätzung (r: -0,21, r ² : 0,04).	40
Abbildung 9: BFMDRS in der Bewertung durch Untersucher. Alter (y-Achse und obere Zahl) und erreichte Punkte im jeweiligen Alter (x-Achse, untere Zahl). Korrelationskoeffizient: 0,53, Bestimmtheitsmaß: 0,28.	40
Abbildung 10: BFMDRS in der Selbsteinschätzung. Alter (y-Achse und obere Zahl) und erreichte Punkte im jeweiligen Alter (x-Achse, oberer Wert). Korrelationskoeffizient: 0,57, Bestimmtheitsmaß: 0,33.	41
Abbildung 11: Krankheitsverläufe der Patienten mit zwei Untersuchungen mit dem jeweiligen Alter und die jeweiligen Ergebnisse der Mobility-Skala des BFMDRS 2007 und 2010 (Zahl in Kasten BFMDRS 2010).	41
Abbildung 12: Stammbaum der Familie 1. Darstellung nach internationalen Konventionen.	45
Abbildung 13: Stammbaum der Familie 10.	50
Abbildung 14: Stammbaum der Familien 3 und 7.	51
Abbildung 15: Stammbaum der Familie 11.	52
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten der Literaturrecherche einschließlich der Cabral-Kohorte. Von 113 Fällen wurden 19 Ereignisse (Tod) eingefügt, 94 Fälle wurden zensiert (nicht gestorben). Erstellt von Ulrike Grittner, Charité Berlin, aus Daten der beiden Kohorten dieser Arbeit.	54
Abbildung 17: Alter zum Erkrankungsbeginn der Personen aus der Literaturrecherche. Die jeweilige Anzahl der Personen im jeweiligen Altersabschnitt steht über dem jeweiligen Balken.	55
Abbildung 18: Symptome zum Erkrankungsbeginn der Literaturrecherche.	56
Abbildung 19: Symptomverteilung der Kohorte der Literaturrecherche zur letzten Untersuchung. Über den Balken ist jeweils die Anzahl der betroffenen Personen angegeben. n=100	57
Abbildung 20: Einteilung der Dystonie bei der Literaturrecherche. Über den Balken ist jeweils die Anzahl der betroffenen Personen angegeben. n=100	57

Abbildung 21: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale-Ergebnisse der Literaturrecherche bei n=18.	58
Abbildung 22: Verteilung der Art der Mutationen als klassisch und atypisch beschriebene Fälle in der Literaturrecherche.	60
Abbildung 23: Boxplots zum Vergleich des Erkrankungsalters der Literaturrecherche und der Kohorte aus Cabral.	62
Abbildung 24: Verteilung der Einschränkungen nach Körperregionen und Funktionen.	62
Abbildung 25: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale im Vergleich zwischen den Ergebnissen von Cabral 2010 und der Literaturrecherche. Movement – Bewertung durch einen Untersucher, Disability – Selbsteinschätzung durch den Patienten. Lit - Literaturrecherche.	63
Abbildung 26: BFMDRS-Ergebnisse nach Erkrankungsbeginn für Movement und Disability der Literaturrecherche und der Cabral-Kohorte. Die Verteilung der Cabral-Kohorte findet sich in beiden Skalen jeweils zwischen der klassischen und atypischen Kohorte.	63
Abbildung 27: Schema des Problems der Wichtung der Ergebnisse der BFMDRS-Untersuchungen an unterschiedlichen Patienten. X-Achse als Alter in Jahren.	64
Abbildung 28: Prognose der Anzahl der homozygoten Erkrankten in der idealen Population von 14.823 Bewohnern in Cabral mit einer Heterozygotenfrequenz von 12,9 Prozent bei unterschiedlich erwarteter Lebenserwartung der Patienten bezogen auf die Geburtenraten von 266,2 Geburten pro Jahr.	73
Abbildung 29: Patient 1_IV_1 in Ruhe (2007).	94
Abbildung 30: 1_IV_1, Wortbildung des Wortes „LA“ (2007).	94
Abbildung 31: 1_IV_1, Wortbildung des Wortes „SE“ (2007).	95
Abbildung 32: 1_IV_1, Armhalteversuch (2007).	95
Abbildung 33: 1_IV_1, Fuß-Tipp-Versuch (2007).	96
Abbildung 34 (links): Patient 1_IV_2 in Ruhe (2007).	96
Abbildung 35 (rechts): 1_IV_2, unwillkürliche Protrusion der Zunge bei Konzentration.	96
Abbildung 36: 1_IV_2, Wortbildung der Wörter „LA“ (1) und „BA“ (2) (2007).	97
Abbildung 37: 1_IV_2, Finger-Nase-Versuch (2007).	97
Abbildung 38: 1_IV_2, Schriftprobe und Kreis zeichnen (2007). Der Stift wird von der weniger beeinträchtigten linken Hand in die rechte Hand gelegt.	98
Abbildung 39: 1_IV_1 in Ruhe (2010).	98
Abbildung 40: 1_IV_1 Handhaltung rechte Hand (2010).	99
Abbildung 41: 1_IV_1 im Gehversuch (2010). Die Bewegungen sind stockend und ausladend.	99
Abbildung 42: 1_IV_1 im Versuch, sich zu drehen (2010). Das rechte Bein wird nur ungenügend nachgezogen, das linke Standbein ist instabil und der Patient kippt ohne Nachschrittversuch nach hinten.	100
Abbildung 43: 1_IV_1 mit Klumpfuß im Stand. Das linke Bein muss fest auf den Boden durchgedrückt werden, um die Dystonie im Fuß zu überwinden (2010).	100
Abbildung 44: 1_IV_1 mit dem Versuch der Vokalisierung von "LA" (2010).	100
Abbildung 45: Karte der Dominikanischen Republik und Haiti. Im Süden der Insel im Bundesstaat Barahona befindet sich Cabral. Transportation, U.S. Central Intelligence Agency, 2004.	101
Abbildung 46: Erkrankungsalter (blau), Alter zur letzten Untersuchung (grün) und Todesalter (schwarz) aller in den Untersuchungen eingeschlossenen Personen der Literaturrecherche und aus Cabral. Mit Pfeilen markiert sind die mit der c.680A>G Mutation betroffenen Personen (Patienten aus Cabral [Pfeil ohne Raute] und die beiden mit der gleichen Mutation betroffenen Brüder von Saleheen et al. [Pfeile mit Raute]).	102
Abbildung 47: Burke-Fahn-Marsden-Dystonia Rating Scale mit der Disability-Skala. Nach Marks, Jr, W. (Ed.). (2010). Deep Brain Stimulation Management. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511763281	107
Abbildung 48: Burke-Fahn-Marsden-Dystonia Rating Scale mit der Movement-Skala. Nach Marks, Jr, W. (Ed.). (2010). Deep Brain Stimulation Management. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511763281	108

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bekannte Erkrankungen der NBIA-Gruppe. PKAN = pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PLAN = PLA2G6-associated neurodegeneration, MPAN = mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, BPAN = beta-propeller protein-associated neurodegeneration, FAHN = fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration, CoPAN = COASY protein-associated neurodegeneration. Quelle: Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. 2013 Feb 2	9
Tabelle 2: typische und atypische PKAN-Erkrankung. Nach Gregory A 2017.	12
Tabelle 3: Zusammenfassung der Stammbäume.	32
Tabelle 4: Basisdaten der Cabral-Kohorte.	36
Tabelle 5: Ergebnisse der Mutationsanalyse auf die c.680 A>G-Mutation. Kursiv geschrieben sind Eltern von Homozygoten, (s) für Geschwister, (c) für Cousins, (t) für Tante. Familie 20 wurde wegen einer Heterozygotie des Patienten ausgeschlossen.	42
Tabelle 6: Auszüge aus dem Censo Nacional de Población y Vivienda von 2010 und der Bevölkerungsstatistik der UNO-Vertretung der Dominikanischen Republik und weiterführende Berechnungen	43
Tabelle 7: Auszüge aus der Bevölkerungsstatistik der UNO-Vertretung der Dominikanischen Republik aus den Jahren 2006 bis 2010	43
Tabelle 8: Basisdaten der Personen in der Literaturrecherche.	53
Tabelle 9: Mutationen der Literaturrecherche. Substitutionen, Insertionen, Deletionen, Duplikationen und Indels sind hier auf der Chromosomenebene. Angabe von Aminosäureveränderungen auf Proteinebene wurden ohne die Angabe der Mutation auf Chromosomenebene angegeben.	59
Tabelle 10: Vergleich der Basisdaten von Cabral und der Literaturrecherche. Für nicht alle Patienten der Literaturrecherche wurde das Geschlecht angegeben.	61
Tabelle 11: Krankheitsverläufe anhand des BFMDRS der Familie 1.	66
Tabelle 12: Reale und berechnetes Vorkommen von homozygoten und heterozygoten Betroffenen in den jeweiligen Familien. Die Heterozygotenfrequenz ist bis auf die Kontrolle der Blutabnahmen bei der Kommunalwahl mit der Hardy-Weinberg-Gleichung (HWG) berechnet. * - 39 Heterozygote aus den Familien plus den 72 in der Kontrolle gefundenen Heterozygoten.	72
Tabelle 13: Differentialdiagnosen zur PKAN nach Gregory und Hayflick in GeneReviews, 2013. Prävalenz, Erkrankungsalter, Vererbungsmodus und Ausprägung wurden durch eine Literaturrecherche ergänzt. AR-autosomal-rezessiv, AD-autosomal-dominant, GR-gonosomal-rezessiv.	105

11. Anhang

11.1 Bildbeilagen

11.1.1 Patientenbilder Familie 1



Abbildung 29: Patient 1_IV_1 in Ruhe (2007).



Abbildung 30: 1_IV_1, Wortbildung des Wortes „LA“ (2007).



Abbildung 31: 1_IV_1, Wortbildung des Wortes „SE“ (2007).



Abbildung 32: 1_IV_1, Armhalteversuch (2007).



Abbildung 33: 1_IV_1, Fuß-Tipp-Versuch (2007).



Abbildung 34 (links): Patient 1_IV_2 in Ruhe (2007).

Abbildung 35 (rechts): 1_IV_2, unwillkürliche Protrusion der Zunge bei Konzentration.



Abbildung 36: 1_IV_2, Wortbildung der Wörter „LA“ (1) und „BA“ (2) (2007).



Abbildung 37: 1_IV_2, Finger-Nase-Versuch (2007).

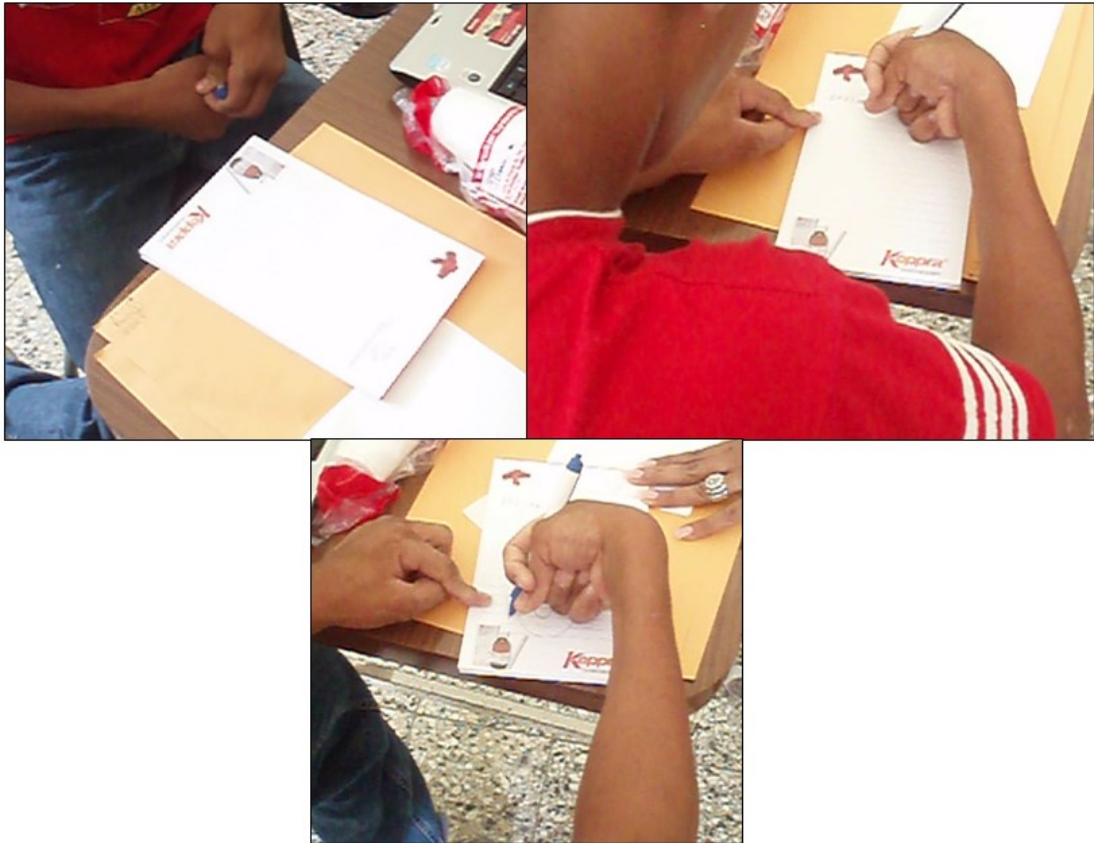


Abbildung 38: 1_IV_2, Schriftprobe und Kreis zeichnen (2007). Der Stift wird von der weniger beeinträchtigten linken Hand in die rechte Hand gelegt.

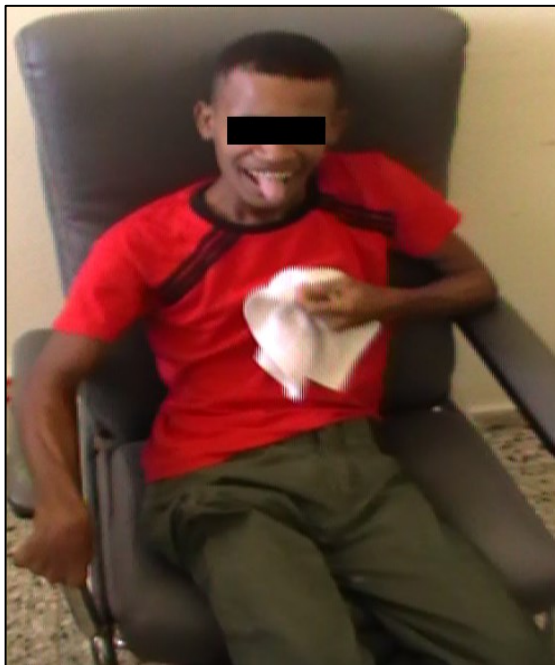


Abbildung 39: 1_IV_1 in Ruhe (2010).

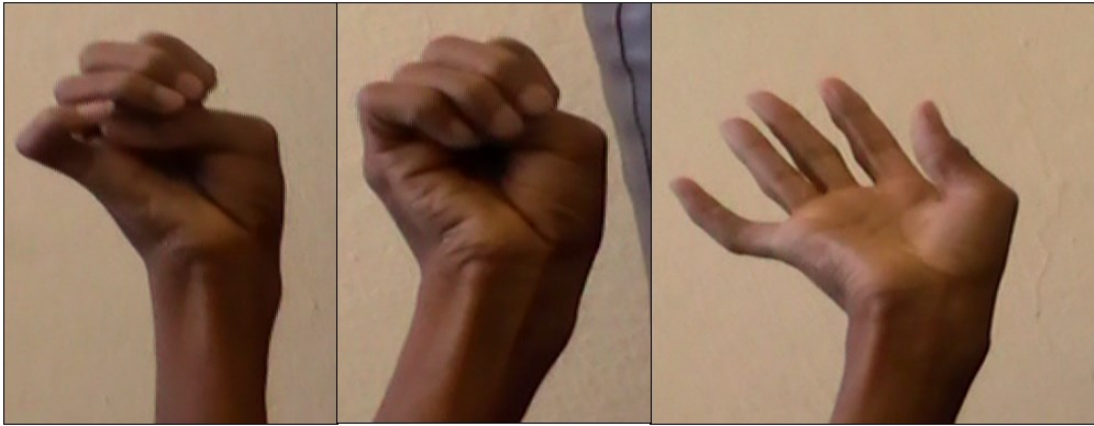


Abbildung 40: 1_IV_1 Handhaltung rechte Hand (2010).



Abbildung 41: 1_IV_1 im Gehversuch (2010). Die Bewegungen sind stockend und ausladend.



Abbildung 42: 1_IV_1 im Versuch, sich zu drehen (2010). Das rechte Bein wird nur ungenügend nachgezogen, das linke Standbein ist instabil und der Patient kippt ohne Nachschrittversuch nach hinten.



Abbildung 43: 1_IV_1 mit Klumpfuß im Stand. Das linke Bein muss fest auf den Boden durchgedrückt werden, um die Dystonie im Fuß zu überwinden (2010).

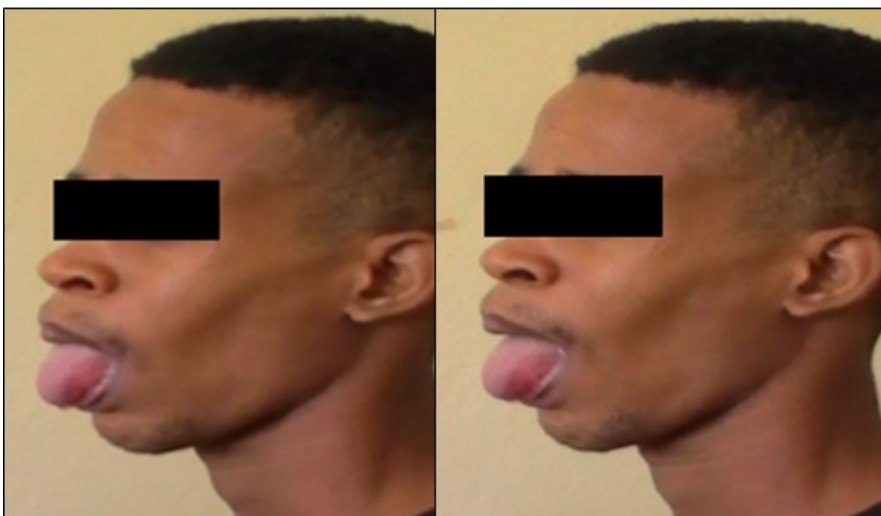


Abbildung 44: 1_IV_1 mit dem Versuch der Vokalisierung von "LA" (2010).

11.1.2 Karte der Dominikanischen Republik



Abbildung 45: Karte der Dominikanischen Republik und Haiti. Im Süden der Insel im Bundesstaat Barahona befindet sich Cabral. Transportation, U.S. Central Intelligence Agency, 2004.

11.1.3 Beilagen weiterer Abbildungen

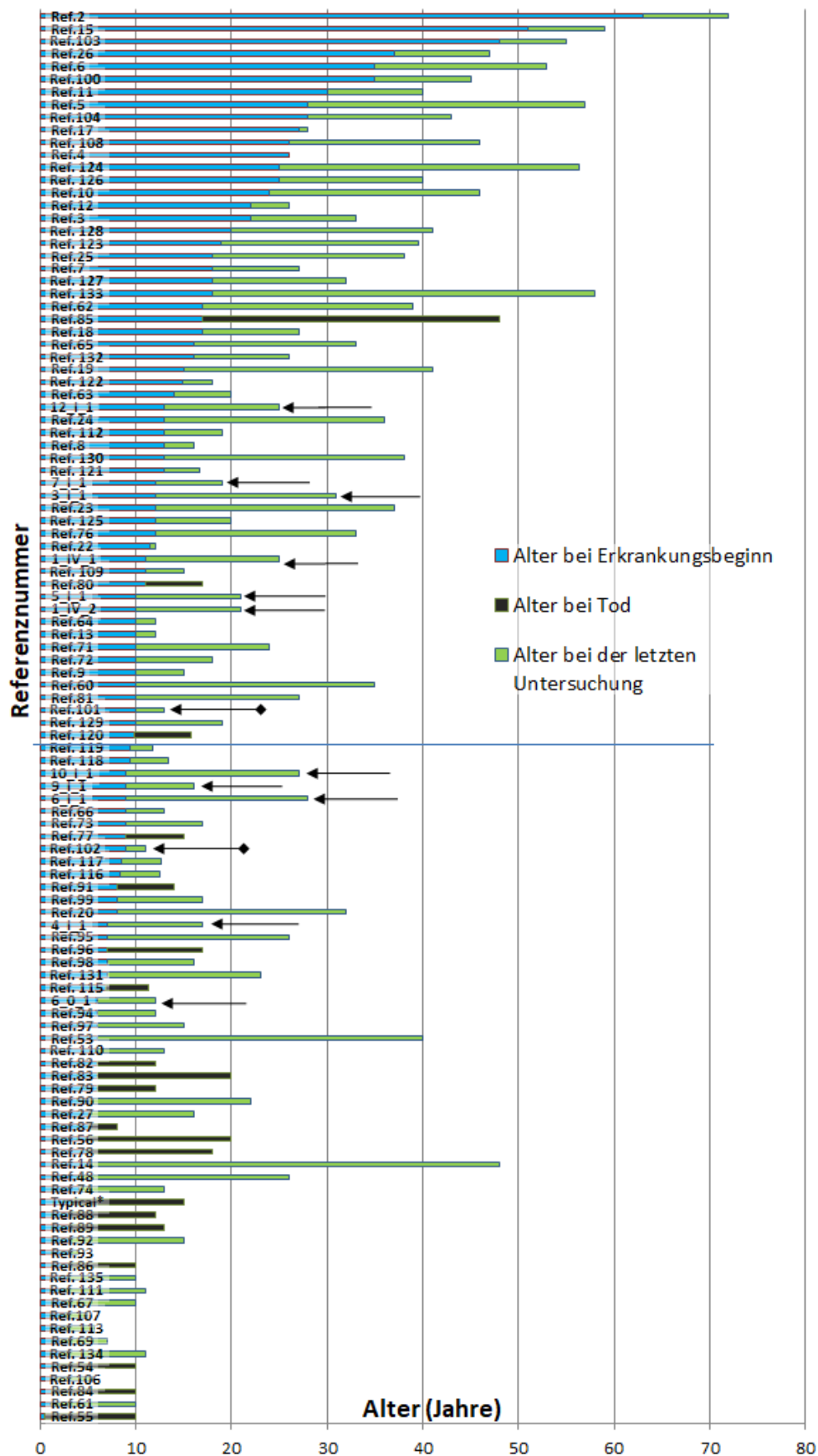


Abbildung 46: Erkrankungsalter (blau), Alter zur letzten Untersuchung (grün) und Todesalter (schwarz) aller in den Untersuchungen eingeschlossenen Personen der Literaturrecherche und

aus Cabral. Mit Pfeilen markiert sind die mit der c.680A>G Mutation betroffenen Personen (Patienten aus Cabral [Pfeil ohne Raute] und die beiden mit der gleichen Mutation betroffenen Brüder von Saleheen et al. [Pfeile mit Raute]).

11.2 Differentialdiagnosen zur PKAN

Erkrankung	typisches Erkrankungs-alter	Vererbungs-modus	Prävalenz	Ausprägung
NBIAs				
PKAN early onset	< 10. LJ	AR	1-3:1 Mio	Dystonie, Retinopathia pigmentosa, Demenz
PKAN late onset	> 10. LJ	AR	?	heterogen. Emotionalität, Persönlichkeitsveränderungen, Dystonie
PLAN¹	vor 3. LJ	AR	1: 1 Mio	psychomotorische Regression
Kufor-Rakeb Syndrom	Kindheit	AR	?	Parkinsonismus, Pyramidenbahnzeichen
Woodhouse-Sakati Syndrom²	Kindheit	AR	?	Hypogonadismus, Alopezie, Diabetes mellitus, mentale Retardierung
Neuroferritinopathie	Erwachsenenalter	AD	?	Chorea, Dystonie
Aceruloplasminemie	Erwachsenenalter	AR	?	Retinopathie, Diabetes mellitus, Dystonie, Chorea, Tremor, Ataxie
Erkrankungen mit frühen klinischen Auffälligkeiten mit Ähnlichkeit zur klassischen PKAN				
Dandy-Walker Fehlbildung mit Intelligenzminderung³	Kindheit	GR	1:30000/a	starke Intelligenzminderung
Alpha fucosidose^{4,5}	frühe Kindheit	AR	1: 1 Mio	Gesichtsdeformationen, schwere geistige Retardierung
Leigh Syndrom⁶	Säuglingsalter	AR/X-GR/Maternal	1:36000	Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, motorische Entwicklungsverzögerung, Schluckbeschwerden

¹ Gregory et al.

² Alazami et al. 2008

³ Cacciagli et al. 2014

⁴ Cragg et al. 1997

⁵ Tiberio et al. 1995

⁶ Lombe A et al.: „Leigh-Syndrom“, in Orphanet unter <http://www.orpha.net/>, abgerufen am 25.10.2015

Erkrankungen mit Ähnlichkeit zur late-onset PKAN				
Early-onset Parkinson disease⁷	20.-40. LJ	AR	?	Rigidität, Bradykinesie, Ruhetremor, Dystonie der unteren Extremitäten
Primary Familial Brain Calcification (u.a. M. Fahr)	40.-50. LJ	AR	?	Gang-, Sprachstörungen, Dysphagie, unwillkürliche Bewegungen, Muskelkrämpfe
Steele-Richardson-Olzewski Syndrom⁸	60. LJ	?	6:100000*	Vertikale Blickparese, Diplopie, Photophobie, Sprachstörungen, subkortikale Demenz
Weitere Differentialdiagnosen				
Neuronale Ceroid-Lipofuszinose⁹	frühe Kindheit bis Erwachsenenalter	AR	1,5-9: 1 Mio	progressive Intelligenz- und Bewegungseinschränkung, Krampfanfälle
Spino-cerebelläre Ataxie 3¹⁰	frühe Kindheit	AD	?	progressive cerebelläre Ataxie, Rigidität, Parkinsonismus, Dystonie, periphere Neuropathie
Spino-cerebelläre Ataxie 7¹¹	frühe Kindheit	AD	?	cerebelläre Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, retinale Dystrophie
DYT1¹²	Kindheit und Erwachsenenalter	AD (unvollständige Penetranz)	?	Dystonie der Füße/Beine/Arme, Gang-/Schreibstörungen
juvenile Chorea Huntington¹³	Ø 35. - 44. LJ	AD	3-7:100000	Dystonie, unwillkürliche Bewegungen, Chorea, Rigidität, Bradikinesie, Dysphagie
Chorea-Acanthocytose¹⁴	30. LJ	AR	?	progressive Bewegungsstörung, Persönlichkeitsveränderungen, Myopathie
Lesch-Nyhan Syndrom¹⁵	erstes Lebensjahr	X-GR	1:380000	Cerebelläre Lähmung, Intelligenzminderung, Persönlichkeitsveränderung, Hyperurikämie

⁷ Brüggemann N., Klein C.

⁸ Magherini, Litvan 2005

⁹ Mole, Williams

¹⁰ Paulson

¹¹ Garden

¹² Ozelius, Lubarr

¹³ Warby et al.

¹⁴ Baeza et al.

¹⁵ Nyhan W., O'Neill P., Jinnah H., Harris J.

Morbus Wilson ¹⁶	Kindheit und Erwachsenenalter	AR	1:30000	Ikterus, Hepatitis, Tremor, Koordinationsschwierigkeiten, Chorea, Choreoathetosis, Dystonie, Psychiatrische Auffälligkeiten
hereditäre spastische Paraplegie ¹⁷	frühe Kindheit bis Erwachsenenalter	AD/AR/X-GR	1-9:100000	Spastische Paralysen besonders der Beine, Sensibilitätsstörungen, Blasenstörungen, Ataxie, Muskelatrophie, mentale Retardierung, Retinopathie, Demenz
Tourette Syndrom ^{18,19}	frühe Kindheit	AD ²⁰	0,3 - 1%	Motorische und vokale Tics

Tabelle 13: Differentialdiagnosen zur PKAN nach Gregory und Hayflick in GeneReviews, 2013. Prävalenz, Erkrankungsalter, Vererbungsmodus und Ausprägung wurden durch eine Literaturrecherche ergänzt. AR-autosomal-rezessiv, AD-autosomal-dominant, GR-gonosomal-rezessiv.

11.3 Vorlage des standardisierten Videoprotokolls der Untersuchungen von 2010

STANDARDISED VIDEOPROTOCOL DYSTONIA

Beth Israel Medical Center: Movement Disorders Research Center, Department of Neurology

Pull up sleeves to elbow, take off socks and shoes, pull trousers up to the knee

Write On a piece of paper (as Intro-cord):

Videotape ID Code & Initials of proband (A, B, C... as they appear on the tape)

Date of the record

Please film the whole sequence while facing the proband

- FILM THE INTRO-CARD FOR 10 SEC.
- WHOLE BOOY: Film the proband sitting on a chair (preferentially a chair without arm rest) sitting quietly, feet on the floor, arms relaxed with hands on the thighs. (First film the whole body, then the parts of the body, face included)
- HEAD: (film the face inclusive shoulders)
 - a. Head turning slowly to the left, then to the right, looking upwards, straight and downwards.
 - b. Look straight, tilt head to the right until the ear touches the shoulder. Repeat to the left.
 - c. Put out the tongue and move it
- ARM AND HANDS: (film the upper part of the body)
 - a. Arms stretched out to the front, fingers stretched out and palms pointing downwards
 - b. Turn round hands slowly until palms pointing upwards.
 - c. Turn hands slowly back downwards.
 - d. Take a wing position: both elbows stretched out to the side, with both hands in opposite position close to each other (but not touching) and palms pointing downwards
- FINGER TO NOSE: (film while facing, arm, hand, and fingers)
 - a. Touch the nose with the index finger, then extend the arm to the side SLOWLY
 - b. Five times with each hand
- FAST REPETITIVE MOVEMENTS: (10 times each)
 - a. (film both hands) Extensive and fast finger-tapping movements. (index finger to thumb)
 - b. Open hands completely, then close them to fists.

¹⁶ Weiss

¹⁷ Fink

¹⁸ Stillman et al.

¹⁹ Robertson 2008

²⁰ Curtis et al. 1992

- c. (film both feet) Stamp with one foot by lifting the foot from the floor completely. Tip with the/one toe to the floor with the heel standing on the floor. Alternative tipping with toes and heel. Repeat each movement with the other foot.
- STANDIG:
 - a. Cross the arms in front of the chest and get up without help; Open the arms and sit down
 - b. (film the whole body) Face to camera, turn for 90°, then stop and repeat three times until a complete turn is done.
- TEST OF POSITION REFLEXES : (film the whole body)
Standing position, relaxed feet slightly apart. Ask another person to stand about ½ m behind the proband: the person shall put his hands on the shoulders of the proband and draw him backwards slowly while the proband may restore his equilibrium. (Take care to hold the proband before he falls.) Repeat 2 - 3 times.
- WALKING: (film the whole body; show different parts of the body, especially the feet, by zooming, try to film from the front) Walking along a long corridor, forwards and backwards.
- VOICE:
 - a. Talking one minute about a subject without naming relatives or friends
 - b. repeat:
 - "Liebe Lilly Lehmann"
 - "Dritte reitende Artilleriebrigade"
 - "Fischers Fritz fischt frische Fische"
 - c. take a deep breath every time:
 - hold a long "iiiiiiiiiii" for 10 sec
 - hold a Jong "iaaaaaa" for 10 sec
 - d. read a story
- WRITING: Preferentially film the upper part of the body including arms, shoulders, neck. Zoom to show the position. Film also the feet during writing. First with the right, then the left hand:
 - Heute ist ein schöner Sommertag in ... (3 mal)
 - A complete line of completely connected oblique small "I"s (loops) (3 times)
 - Archimedes spirals (beginning small in the middle of the page and getting bigger to the periphery - keep elbows and wrist above the table)

Additionally: **pathological findings from the physical examination, Patient playing an instrument** (ca. 1 Min.: scale of tones up- and downwards, slowly, then fast; a movement which can only be performed with difficulties)

11.4 Vorlagen der Items des BFMDRS

Activities	Sum
Speech	0-4
Writing	0-4
Feeding	0-4
Eating	0-4
Hygiene	0-4
Dressing	0-4
Walking	0-6
Maximum 30	

Speech, Writing, Feeding, Eating, Hygiene, Dressing

- 0 - Normal
- 1 - Slight difficulty
- 2 - Some difficulty
- 3 - Marked difficulty
- 4 - Severe difficulty, unable to perform the activity

Walking

- 0 - Normal
- 1 - Slight difficulty
- 2 - Some difficulty
- 3 - Marked difficulty
- 4 - Severe difficulty, unable to perform the activity
- 5 - Severe, walker or wheelchair needed
- 6 - Wheelchair bound

Abbildung 47: Burke-Fahn-Marsden-Dystonia Rating Scale mit der Disability-Skala. Nach Marks, Jr, W. (Ed.). (2010). Deep Brain Stimulation Management. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511763281

Region	Provoking factor	Severity	Weight factor	Product	Sum
Eyes	0-4	x	0-4	0,5	0-8
Mouth/Speech	0-4	x	0-4	0,5	0-8
Swallow	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Neck	0-4	x	0-4	0,5	0-8
Right arm	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Left arm	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Trunk	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Right leg	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Left leg	0-4	x	0-4	1,0	0-16

Maximum 120

I. Provoking Factor

A. General

0 - No dystonia at rest or with action

1 - Dystonia only with particular action

2 - Dystonia with many actions

3 - Dystonia on action of distant part of body

4 - Dystonia present at rest

B. Speech and swallowing

0 - Occasional

1 - Frequent either

2 - Frequent one

3 - Frequent both

II. Severity Factors

Eyes

0 - No dystonia

1 - Slight. Occasional blinking

2 - Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eye closure

3 - Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time

4 - Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time

Mouth

0 - No dystonia present

1 - Slight. Occasional grimacing or other mouth movements

2 - Mild. Movement present less than 50% of the time

Speech and swallowing

0 - Normal

1 - Slightly involved

2 - Some difficulty in understanding speech or frequent choking

3 - Marked difficulty in understanding speech or instability to swallow firm foods

4 - Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids

Neck

0 - No dystonia present

1 - Slight. Occasional pulling

2 - Obvious torticollis, but mild

3 - Moderate pulling

4 - Extreme pulling

Arm

0 - No dystonia present

1 - Slight dystonia.

Clinically insignificant

2 - Mild. Obvious dystonia, but not disabling

3 - Moderate. Able to grasp, with some manual function

4 - Severe. No useful grasp

Trunk

0 - No dystonia present

1 - Slight bending;

clinically insignificant

2 - Definite bending, but not interfering with

standing or walking

3 - Moderate bending; interfering with standing or walking

4 - Extreme bending of trunk preventing standing or walking

Leg

0 - No dystonia present

1 - Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant

2 - Mild dystonia. Walks briskly and unaided

3 - Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance

4 - Severe. Unable to stand or walk on involved leg

Abbildung 48: Burke-Fahn-Marsden-Dystonia Rating Scale mit der Movement-Skala. Nach Marks, Jr, W. (Ed.). (2010). Deep Brain Stimulation Management. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511763281

Curriculum Vitae

Alexander Schulz

Geburtsdatum 24.11.1986

Akademischer Werdegang

24.06.2020	Disputation der Promotionsarbeit
31.03.2018	Abschluss des Studiums der Humanmedizin an der Charité Berlin
2013 bis 2016	Studium der Humanmedizin an der Universitätsmedizin Rostock
2010 bis 2012	Studium und Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung an der Georg-August-Universität Göttingen
2006	Abitur an der Freiherr-von-Stein-Oberschule Berlin

Beruflicher Werdegang

Seit 01.04.2018	Facharztweiterbildung zum Facharzt für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin an den DRK Kliniken Berlin, Prof. Dr. A. Timmermann
2014 bis 2016	Studentischer Leiter des Studententrainingszentrums Skillslab der Universitätsmedizin Rostock
Seit 2013	Ausbilder für präklinische Notfallmedizin an der Johanniter Rettungsdienstakademie Berlin und der Berliner Feuerwehr
2008 bis 2010	Anstellung als Rettungsassistent der Johanniter-Unfall-Hilfe Berlin
2008	Ausbildung zum Rettungsassistenten

Privates

- Verheiratet, ein Sohn
- Ambitionierter Sportler in Wasserball und Kampfsportarten
- Ehemaliger Deutscher und Ostdeutscher Meister im Jugendwasserball mit den Wasserfreunden Spandau 04

Danksagung

Im Laufe meines Lebens hatte ich häufig Glück. Vielleicht ist es nur meine Wahrnehmung und Auslegung der Dinge und Menschen, die mir bisher über meinen Weg liefen. Aber ohne die Unterstützung und Förderung vieler mir wohlgesonnener Personen hätte ich niemals meinen bisherigen Weg gehen können.

Meine Mutter, die mir auf mich zu vertrauen lehrte,
meinen Vater, der mich aufrecht gehen lehrte,
meinen Bruder, der mir stets vorangeht,
meine Familie, die mir Urvertrauen gab,
meine Freunde, die mir Aufrichtigkeit vorleben,
meine Frau, die meine Sicht auf alles verbessert,
meinen Sohn, für seine bedingungslose Liebe,

Anne-Kathrin Giese, die mich auf den Weg brachte,
Prof. Arndt Rolfs, der mit mir den Weg geht,
all die Sekretärinnen und Assistenten/-innen für die kurzen Wege,
die Mitarbeiter des Akos, die mir eine wertvolle Stütze waren,
Ulrike Grittner, die so viel besser Mathe kann als ich,
Eva, Brigi und Christian mit ihren wichtigen Hinweisen zur Korrektur.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Pedro Roa-Sanchez für die Daten von 2007 und 2010 und für die „Entdeckung“ der Patienten,

Herzlichen Dank ebenso an Prof. Dr. Peter Stoeter und Prof. Dr. Arndt Rolfs für die Daten von 2010 und ihr Engagement in der Sache.

Noch einen Dank an Ulrike Grittner für die Erstellung der Abbildung 16.

Besonderer Dank gilt selbstverständlich allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Ich habe keinen von ihnen persönlich kennengelernt, doch verbindet mich mit meiner Arbeit eine besondere Zuneigung zu jedem einzelnen von ihnen.

Mereces mi gratitud.

